



TESIS DE DOCTORADO

**CONTROL INHIBITORIO Y
CONSUMO INTENSIVO DE
ALCOHOL EN JÓVENES
UNIVERSITARIOS: UN ESTUDIO
ELECTROFISIOLÓGICO DESDE
LOS MODELOS DEL
PROCESAMIENTO DUAL**

Javier Blanco Ramos

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020



DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

Control inhibitorio y consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitarios: un estudio electrofisiológico desde los modelos del procesamiento dual

D. Javier Blanco Ramos

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 21 de diciembre de 2020

Fdo. Javier Blanco Ramos



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

**Control inhibitorio y consumo intensivo de alcohol en
jóvenes universitarios: un estudio electrofisiológico
desde los modelos del procesamiento dual**

D. Fernando Cadaveira Mahía.

D^a. Socorro Rodríguez Holguín

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. **Javier Blanco Ramos**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 21 de diciembre de 2020

Fdo. Fernando Cadaveira Mahía

Fdo. Socorro Rodríguez Holguín



AGRADECIMIENTOS

Hasta donde llega mi memoria, siempre me ha encantado leer y escribir. Bucear en mundos creados por otros o inventar mundos propios siempre ha sido un placer y una vía de escape para mí. Superado el vértigo de la hoja en blanco, el placer brota de las infinitas posibilidades no solo de crear, sino de entregarle parte de tu forma de ver el mundo a otras personas. Ese mundo que cabalga entre lo que uno ha vivido, lo que ha sentido y lo que ha podido aprender de las historias de los demás. En estos últimos años, sin embargo, me han acompañado menos ficciones propias y ajenas, debido a la necesidad de concentrar esa energía en lo que hoy conforman las líneas de esta tesis. Tanto en la ficción como en la ciencia, el principal valor de lo que uno expresa es una herencia de todo lo que ha venido antes. A hombros de gigantes. No hay mejor forma de expresar lo pequeño y agradecido que se siente uno cuando quiere aportar algo a este mundo y puede ver por un momento una pequeña parte de la inmensidad que hay detrás. A hombros de gigantes, una frase que resume tan bien la cualidad colectiva de la ciencia y que esconde en realidad mucho más. Ese “algo más” es lo único que trataré de expresar aquí.

En primer lugar, los dos hombros de esta tesis, sin saber distinguir muy bien entre izquierdo y derecho, son mis directores: Fernando y Coqui. Sobra decir que sin ese punto de apoyo no habría sido posible tan siquiera comenzar y mucho menos llegar hasta aquí.

A Fernando; por ser el principio de todo y abrirme las puertas de su despacho en aquel *Prácticum* del 2014. Entonces no sabía que su entusiasmo y forma de ver el mundo científico me acompañarían (por suerte) unos cuantos años más. Gracias por tu apoyo, disponibilidad y buen humor, que están siempre por encima de los obstáculos y las burocracias de este camino.

A Coqui; porque sin ti no habría llegado al final de este camino, al menos no ahora ni en estos términos. Gracias por tu minuciosa supervisión, rigurosidad y trabajo incansable. Pero sobre todo gracias por tu paciencia y comprensión, especialmente en esta etapa final y en este extraño año 2020: sin tu guía habría seguido tropezando en los mismos obstáculos una y otra vez.

Mis compañeros en esta etapa han sido reflejo y compresión de todo lo vivido. Carina, que ya estuvo en aquel *Prácticum*, por ser un modelo a seguir y por hacer de mi primer congreso internacional una experiencia mucho más agradable. A Alberto, Samuel y a Pérez, siempre dispuestos a echar una mano de forma desinteresada, aunque sea para desconectar. A Dudi, porque tomar el relevo de un referente siempre es un honor. Y sobre todo a Rocío, por hacer

mucho más llevadera esta etapa vital, por todas esas horas de laboratorio, conversaciones y frustraciones compartidas de las que solo es testigo la cabeza de cristal. Y por el olor del café de media mañana.

Gracias también a los miembros del grupo de investigación y del área de psicobiología que han formado parte del camino, especialmente los que me ayudaron a descubrir mi gusto por la docencia. A Sonia, la tercera pieza del *Prácticum* donde empezó todo. A Montse, por su amabilidad y disposición, y a Paco, por descubrirme nuevas oportunidades.

Gracias a Luis, del CBT de Madrid, por enseñarme en pocas semanas mucho más de lo que podría imaginar.

A Bea, por sacar siempre un ratito para charlar en medio del trabajo.

Tampoco quiero olvidar a todos los que han estado o me han ayudado en el largo camino que hoy me permite escribir estas líneas. Seguramente son los que han pagado el precio del doctorado con mis ausencias y mis frustraciones, y los que más se han alegrado compartiendo mis logros y mis regresos.

A mis compañeros de enfermería, de psicología y del máster de neurociencia. Raque, Sylvia, Myriam y Paz. Noelia, Asia y Tania. Ana Paqui y Paloma. Y a otros muchos. Habéis sido y sois el combustible del camino. Y a mis compañeros de vida en estas etapas: A Alba, Ana y Cris. Amanda, Eva y Mariana. A Paula, Helena, Yaiza y Ale. A Lara, Chema y Elisa. Gracias. A Alexandra, por seguir estando, y a Marta, por haber llegado, encargadas siempre de rescatarme de la rutina del doctorado.

A mi familia. En especial a mis padres, sin su esfuerzo, sus valores y su forma de ser jamás estaría donde estoy hoy. A mi madre y su llamada diaria de las 22h. Y a mis hermanos, porque para bien o para mal, llegué el último de los cuatro, y vuestros aciertos y errores han sido la mejor escuela de vida.

A mi gente de Ponte do Porco, porque sin unas raíces fuertes no se puede crecer. A Vicky, porque mucho antes de hacerme padrino de Victoria me regalaste la seguridad de la amiga que sabes que te acompañará toda la vida. Y a Alejandra, María y Andrea: mis padres me dieron tres hermanos, y la vida, tres hermanas. Cada encuentro con vosotras es la mejor cura que existe.

Y por último a Javi, porque llegaste a mi vida al comienzo de esta locura del doctorado, y a pesar de todo, te quedaste hasta el final. Por estar ahí, junto con Koda, todos los días, haciéndolo fácil y haciéndome mejor. Gracias por ser mi compañero de vida y por darme una segunda familia en Granada. Sin tu compañía, tu alegría y tu cariño todo esto se sentiría incompleto.

RESUMEN

El consumo intensivo de alcohol (CIA) se define como un patrón de consumo intermitente y en atracones, por el que, en un intervalo de pocas horas, se alcanzan concentraciones de alcohol en sangre superiores a 0.08g/dl. El CIA tiene una alta prevalencia entre jóvenes y adolescentes, una población que, por encontrarse en una fase crítica del neurodesarrollo, se ha mostrado vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol.

Los modelos neurocognitivos del procesamiento dual proponen que los trastornos por consumo de sustancias y los comportamientos de riesgo durante la adolescencia podrían deberse al desequilibrio entre dos grandes sistemas interrelacionados: el sistema automático-afectivo (involucrado en el procesamiento motivacional y afectivo) y el sistema reflexivo (encargado del control inhibitorio). En base a esto, el objetivo de la presente tesis fue el de valorar, mediante un diseño transversal, los correlatos electrofisiológicos de la inhibición de respuesta y su interacción con el procesamiento de estímulos asociados al alcohol en una muestra de jóvenes universitarios consumidores intensivos de esta sustancia. Para ello, se registró la actividad electrofisiológica durante la ejecución de una tarea Go/NoGo de imágenes de bebidas. En ausencia de diferencias entre grupos en la ejecución de la tarea, los análisis de voltaje de los componentes de potenciales evocados (PEs) y los análisis de conectividad funcional (CF) permitieron detectar diversas anomalías que sugieren que, en el grupo CIA, el sistema reflexivo podría estar recurriendo a recursos neurales compensatorios para poder contrarrestar la sobreactivación del sistema automático-afectivo. Los resultados mostraron que el grupo CIA presentó mayores amplitudes de PEs (N2-NoGo) y varios patrones de hiperconectividad funcional (en las bandas de frecuencia theta y beta rápida) relacionados principalmente con el proceso monitorización del conflicto y el control arriba-abajo durante la inhibición satisfactoria de la respuesta motora predominante. Estas estuvieron moduladas de manera específica por el contenido motivacional de los estímulos.

Palabras clave: Consumo intensivo de alcohol, inhibición de respuesta, electrofisiología, conectividad funcional, potenciales evocados



RESUMO

O consumo intensivo de alcohol (CIA) defínese como un patrón de consumo intermitente e en atracóns, co cal, nun intervalo de poucas horas, alcázanse concentracións de alcohol en sangue superiores a 0,08 g / dl. O CIA ten unha alta prevalencia entre mozos e adolescentes, unha poboación que, por atoparse nunha fase crítica do neurodesenvolvemento, mostrase vulnerable aos efectos neurotóxicos do alcohol.

Os modelos neurocognitivos do procesamento dual propoñen que os trastornos por consumo de substancias e as condutas de risco durante a adolescencia poderían deberse ao desequilibrio entre dous grandes sistemas interrelacionados: o sistema automático-afectivo (implicado no procesamento motivacional e afectivo) e o sistema reflexivo (encargado do control inhibitorio). Partindo destes modelos, o obxectivo da presente tese foi avaliar os correlatos electrofisiolóxicos da inhibición da resposta e a súa interacción co procesamento de estímulos asociados ao alcohol en estudantes universitarios (18 anos) consumidores intensivos desta substancia. Para iso, rexistrouse a actividade electrofisiolóxica durante a execución dunha tarefa Go/NoGo de imaxes de bebidas. En ausencia de diferenzas entre grupos na execución da tarefa, as análises de voltaxe dos compoñentes de potenciais evocados (PEs) e as análises de conectividade funcional (CF) permitiron detectar diversas anomalías que suxiren que, no grupo CIA, o sistema reflexivo podería estar acudindo a recursos neurais compensatorios co fin de contrarrestar a sobreactivación do sistema automático-afectivo. Os resultados mostraron que o grupo CIA presentou maiores amplitudes de PEs (N2-NoGo) e varios padróns de hiperconectividade funcional (nas bandas de frecuencia theta e beta rápida) relacionados principalmente co proceso de monitorización do conflito e o control arriba-abaxo durante a inhibición satisfactoria da resposta motora predominante. Estas foron moduladas de xeito específico polo contido motivacional dos estímulos.

Palabras clave: Consumo intensivo de alcohol, inhibición de resposta, electrofisioloxía, conectividade funcional, potenciais evocados



ABSTRACT

Binge Drinking (BD) can be defined as a pattern of intermittent and intensive alcohol consumption, whereby, within a few hours, blood alcohol concentrations above 0.08g/dl are reached. BD is highly prevalent among young people and adolescents. During critical developmental stages such as early adulthood, neurotoxic effects of alcohol might be especially deleterious.

Neurocognitive dual-process models propose that substance use disorders and risk behaviors during adolescence may be the result of the imbalance between two interrelated systems: the automatic-affective system (involved in motivational and affective processing) and the reflective system (related to inhibitory control). On this basis, the aim of this thesis was to assess the electrophysiological correlates of response inhibition and its interaction with the processing of alcohol related stimuli in a sample of university students (18 years old) who are binge drinkers. To this end, the electrophysiological activity was recorded during the execution of a beverage cued Go/NoGo task. There were no differences between groups in task execution. Voltage analysis of the event related potentials (ERP) and functional connectivity (CF) analysis revealed the presence of anomalies that suggest that, in the BD group, the reflective system could be recruiting compensatory neural resources to be able to counteract the overactivation of the automatic-affective system. The results showed that BD group had larger ERP amplitudes (N2-NoGo) and several patterns of functional hyperconnectivity (in theta and fast beta frequency bands) mainly related to conflict monitoring and top-down control during satisfactory inhibition of the prepotent motor response. These were modulated in a specific manner by the motivational content of the stimuli.

Keywords: binge drinking, response inhibition, electrophysiology, functional connectivity, event related potentials.



ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE TABLAS..... | 5 |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL MUNDO ... | 10 |
| 1.2. CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL | 13 |
| 1.3. CEREBRO ADOLESCENTE | 17 |
| 1.1.1. Cambios estructurales del cerebro durante la adolescencia..... | 18 |
| 1.1.2. Cambios en la conectividad funcional del cerebro durante la adolescencia | 19 |
| 1.1.3. Cambios afectivos durante la adolescencia..... | 21 |
| 1.1.4. Cambios cognitivos durante la adolescencia | 24 |
| 1.4. ALCOHOL Y CEREBRO ADOLESCENTE | 27 |
| 1.4.1. Alcohol: metabolismo y efectos neurales | 27 |
| 1.4.2. CIA en la adolescencia: estudios en modelos animales. | 31 |
| 1.5. CIA Y CEREBRO ADOLESCENTE: ESTUDIOS EN HUMANOS..... | 38 |
| 1.5.1. Hipótesis de trabajo y modelos teóricos..... | 39 |
| 1.5.2. Estudios de neuroimagen estructural..... | 43 |
| 1.5.3. Estudios de conectividad funcional | 47 |
| 1.5.4. El sistema reflexivo en jóvenes CIA | 49 |

| | |
|--|----|
| 1.5.5. El sistema automático-afectivo en jóvenes CIA | 62 |
| 1.5.6. Interacción entre los sistemas reflexivo y automático-afectivo en jóvenes CIA | 66 |
| 1.6. ELECTROFISIOLOGÍA DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL CONTROL INHIBITORIO Y ESTÍMULOS CON CONTENIDO MOTIVACIONAL RELACIONADO CON EL ALCOHOL EN JÓVENES CIA | 69 |
| 1.6.1. Estudios de control inhibitorio con claves alcohólicas en jóvenes CIA..... | 69 |
| 2. OBJETIVOS DE LA TESIS..... | 73 |
| 3. MÉTODO | 75 |
| 3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA | 75 |
| 3.2. PROCEDIMIENTO Y TAREA | 79 |
| 4. ANÁLISIS DE POTENCIALES EVOCADOS | 83 |
| 4.1. MÉTODO | 83 |
| 4.1.1. Muestra..... | 83 |
| 4.1.2. Procesado del EEG | 84 |
| 4.1.3. Análisis de componentes principales (ACP)..... | 85 |
| 4.1.4. Diseño y análisis estadísticos..... | 88 |
| 4.2. RESULTADOS | 90 |
| 4.2.1. Componentes de PEs | 90 |
| 4.2.2. Ejecución conductual | 94 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.3. Análisis de correlación y moderación | 95 |
| 4.3. DISCUSIÓN | 98 |
| 4.3.1. Mayor actividad en el proceso de monitorización del conflicto en el grupo CIA al inhibir la respuesta ante estímulos NoAI en un contexto de respuesta frecuente ante AI..... | 100 |
| 4.3.2. En los hombres CIA no se observaron diferencias en P3-NoGo entre los estímulos AI y NoAI durante la evaluación/cierre del proceso de inhibición..... | 103 |
| 4.3.3. En el grupo CIA (respecto a los CNs) no se registró, de forma clara, mayor amplitud de P1 relacionada con el procesamiento de los estímulos asociados al consumo de alcohol | 105 |
| 4.3.4. Una visión integrada de la tarea Go/NoGo a través de los PEs | 106 |
| 5. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL ... | 109 |
| 5.1. MÉTODO | 109 |
| 5.1.1. Muestra | 109 |
| 5.1.2. Procesado de los datos | 110 |
| 5.1.3. Reconstrucción de fuentes | 110 |
| 5.1.4. Conectividad funcional | 112 |
| 5.1.5. Análisis estadístico de la conectividad funcional..... | 113 |
| 5.2. RESULTADOS | 114 |
| 5.2.1. Contrastes intragrupo: diferencias en base al tipo de estímulo (NoAI vs. AI)..... | 114 |

| | |
|---|-----|
| 5.2.2. Contrastes entre grupos (CIA vs. CN)..... | 118 |
| 5.3. DISCUSIÓN | 122 |
| 5.3.1. En el grupo CIA se observó mayor actividad del sistema reflexivo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAI (respecto a la inhibición de respuesta ante estímulos AI). | 123 |
| 5.3.2. En el grupo CIA, respecto al CN, se registró mayor conectividad funcional en las bandas beta rápida y theta durante la inhibición satisfactoria de una respuesta motora predominante. | 130 |
| 6. DISCUSIÓN GENERAL | 139 |
| 7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS. | 161 |
| 8. CONCLUSIONES | 163 |
| 9. REFERENCIAS | 167 |
| ANEXOS | 215 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Instrumentos empleados para medir las variables de consumo y psicopatología administrados durante el cuestionario de aula o la entrevista..... | 77 |
| Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para la fase de evaluación psicofisiológica, en base a la información de la entrevista..... | 78 |
| Tabla 3. Características sociodemográficas y de consumo: grupos CN y CIA con sus respectivas medias y desviaciones típicas (DTs)..... | 84 |
| Tabla 4. Factores del ACP temporal: junto con la latencia de pico (en ms) y las localizaciones en las que se registraron los valores máximos en positivo y negativo..... | 86 |
| Tabla 5. Variables dependientes e independientes incluidas en el estudio..... | 90 |
| Tabla 6. Amplitud media en μV (y sus DTs) de los componentes de PEs seleccionados de acuerdo con el grupo de consumo (CN vs. CIA), el tipo de ensayo (Go vs. NoGo) y el tipo de estímulo (Al vs. NoAl). | 90 |
| Tabla 7. Tiempos de reacción medios (y su DT) para los aciertos y las falsas alarmas (FAs) en milisegundos (ms) y precisión de las respuestas (% de aciertos y omisiones correctas) para cada grupo..... | 94 |
| Tabla 8. Coeficientes de regresión de los análisis de moderación: Pendiente de la regresión lineal (b), error típico (ET) y estadístico t. Las interacciones entre el predictor (eCIA) y las dos variables moderadoras (NTB y EICA) fueron significativas. | 97 |

Tabla 9. Resumen de resultados significativos relativos a efectos principales de Grupo (CN vs. CIA) o su interacción con los factores Tipo de Ensayo (Go vs. NoGo) o Tipo de Estímulo (AI o NoAI).98

Tabla 10. Características sociodemográficas y de consumo de los grupos CN y CIA109



ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Desarrollo de los sistemas de regulación emocional durante la adolescencia..... | 22 |
| Figura 2. Diagrama de flujo de la muestra en las distintas fases de la 1º evaluación..... | 75 |
| Figura 3. Tarea Go/NoGo de bebidas..... | 80 |
| Figura 4. Representación gráfica de los componentes de PEs identificados..... | 87 |
| Figura 5. Componente N2-NoGo..... | 91 |
| Figura 6. Representación de la amplitud de P3-NoGo en función del grupo (CN vs. CIA), sexo (hombre vs. mujer) y el tipo de estímulo (Al vs. NoAl). 5 | 92 |
| Figura 7. Representación de la amplitud de P1 en función del grupo (CN vs. CIA), tipo de estímulo (NoAl vs. Al) y el tipo de ensayo (NoGo vs. Go). | 93 |
| Figura 8. Diagrama del modelo de moderación | 96 |
| Figura 9. Conectividad funcional en theta (4-8 Hz) en la ventana de 150 a 300 ms..... | 115 |
| Figura 10. Conectividad funcional en theta (4-8 Hz) en la ventana de 550 a 1000 ms..... | 116 |
| Figura 11. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 100 a 550 ms..... | 117 |

| | |
|---|-----|
| Figura 12. Conectividad funcional en Gamma (30-45 Hz) en la ventana de 350 a 500 ms. | 118 |
| Figura 13. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 250 a 400 ms. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (CIA > CN) en ensayos NoGo de tipo NoAl. | 119 |
| Figura 14. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 550 a 1000 ms. | 120 |
| Figura 15. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 350 a 500 ms. | 121 |
| Figura 16. Conectividad funcional en Theta (4-8 Hz) en la ventana de 100 a 550 ms.. | 122 |

1. INTRODUCCIÓN

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo y su presencia es una parte indisoluble de diversos aspectos recreativos, culturales e incluso religiosos de nuestra sociedad (Dietler, 2006). El consumo de alcohol ha estado presente en la historia humana desde tiempos inmemorables, existiendo registros arqueológicos de su producción y almacenaje que datan de hasta 7000 años antes de Cristo (McGovern et al. 2004; Michel et al., 1993). Desde estos primeros registros, el alcohol ha supuesto una constante en la mayor parte de las civilizaciones, independientemente del lugar o el momento histórico. Prueba de ello son las innumerables referencias históricas y artísticas a sus virtudes, pero también a sus consecuencias. Usado con moderación, desde la antigüedad se ha celebrado su uso para provocar alegría, consolar las penas o aliviar el cansancio. En cambio, su uso excesivo también ha sido retratado por sus efectos dañinos para el individuo y la sociedad. Curiosamente, este mismo exceso ha sido en ocasiones mitificado, relacionándolo con la inspiración artística y el genio literario (Ludwig, 1990).

Evolutivamente hablando, nuestro organismo está preparado para metabolizar pequeñas cantidades de alcohol. Esta adaptación nos ha permitido aprovechar el contenido energético de la sustancia, habitualmente presente en la dieta humana como un producto de la fermentación de alimentos como la fruta y el grano (Dudley, 2002). Sin embargo, el desarrollo del control de los procesos de fermentación de estos alimentos dio lugar a la producción de bebidas con mayor concentración alcohólica, como el vino y la cerveza, y más adelante, mediante la destilación, a sus derivados de alta gradación (Dietler, 2006). La mayor concentración de alcohol de estas bebidas muy probablemente sobrepasa la capacidad adaptativa de nuestro organismo para metabolizarlo de forma inocua (Dudley, 2002). A esto hay que añadir la reducción de los costes de la producción del alcohol y su globalización derivados de la revolución industrial y la expansión europea (Room et al., 2002). Esto crea un conjunto peligroso, el de una sustancia a la que estamos evolutivamente predisuestos, pero en unas

concentraciones y con una disponibilidad para las que posiblemente no estamos preparados.

Hace ya dos siglos que el médico Benjamin Rush (1823) observó y documentó muchas de las consecuencias para la salud del consumo excesivo de bebidas alcohólicas, incluyendo problemas gastrointestinales, enfermedades hepáticas, enfermedades infecciosas, diabetes, gota, epilepsia y problemas de salud mental. A día de hoy, la evidencia científica permite confirmar que las observaciones de Rush eran muy certeras, y ya se ha relacionado el consumo de alcohol con más de un centenar de enfermedades crónicas y agudas (Rehm et al., 2010). Es por ello que organismos de salud internacional, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), llevan décadas advirtiendo sobre la carga que supone el alcohol en términos sociosanitarios. A pesar de la evidencia y como se describirá en el próximo apartado, las cifras de consumo y de abuso de alcohol se han mantenido (o incluso incrementado) en gran parte del mundo en las últimas décadas. Esto, en parte, podría deberse a la infraestimación a nivel social de las consecuencias de su consumo, apoyadas en la idea ampliamente extendida en torno a los efectos positivos del alcohol si se toma a dosis moderadas (por ejemplo, su efecto cardioprotector: Agarwal, 2002). Sin embargo, el análisis sistemático de la evidencia acumulada sugiere que no existe ningún nivel seguro de consumo de alcohol dado el potencial adictivo de la sustancia, el balance negativo al ponderar daños y beneficios, y la existencia de sesgos en los estudios que defienden sus efectos beneficiosos (Griswold et al., 2018).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL MUNDO

Con el objetivo de evaluar a nivel epidemiológico el daño asociado al alcohol y tratar de reducir su incidencia, la OMS ha recopilado, desde 1999, los informes denominados *Global Status Report on Alcohol*. En su edición más reciente hasta la fecha, recogida en 2016 y publicada en 2018 (OMS, 2018), se estimó que en todo el mundo en torno a 2.300 millones de personas (el 43% de la población mayor de 15 años) han bebido alcohol en el último año. Esta cifra se eleva por encima del 50% en regiones como Europa, América y el Pacífico Occidental, donde el

consumo per cápita entre los bebedores se sitúa por encima de los 13 litros de alcohol puro al año.

Siguiendo con el informe de la OMS (WHO, 2018) el consumo abusivo de alcohol supuso en torno a 3 millones de muertes en todo el mundo (un 5.3% del total) durante el año 2016. De estas, el 28.7% se debieron a lesiones, el 21.3% a enfermedades digestivas, el 12.9% a enfermedades infecciosas y el 12.6% debido a cánceres. Además de reflejar la amplitud y diversidad de daños asociados al alcohol, estos datos ponen de manifiesto la magnitud del problema, con cifras de mortalidad superiores a las asociadas a enfermedades como el SIDA, la tuberculosis o la diabetes. Sin embargo, no solo es una cuestión de mortalidad, sino de pérdida de salud y esperanza de vida. En este sentido el uso de medidas estandarizadas como los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) muestran la gran carga que conlleva el consumo de alcohol: la pérdida de 132.6 millones de AVAD en todo el mundo. De estos, en torno al 49% se deben a trastornos no contagiosos y a afecciones de salud mental, y en torno al 40% a lesiones.

En España, la situación no dista mucho de la del resto de Europa. El Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), recoge, desde 1997 y con una cadencia aproximada de dos años, la encuesta EDADES (Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España), en la que se registra el consumo de sustancias psicoactivas en la población de 15 a 64 años. En su versión más reciente (OEDA, 2019a), con datos del año 2017, se refleja (siguiendo la línea de ediciones anteriores) que el alcohol es la sustancia psicoactiva con mayor prevalencia de consumo. Así, un 91.2% de la población afirma haber consumido alcohol alguna vez en la vida, un 75.2% en el último año, y un 62.1% en el último mes. Únicamente en el caso del consumo diario, con un porcentaje del 7.4% (y una tendencia descendente a lo largo de los años), el alcohol ocupa el segundo lugar, por detrás del tabaco (34%).

De todas estas cifras se desprende el alcance global del consumo de alcohol y la magnitud de sus consecuencias a nivel epidemiológico. Este problema adquiere una relevancia aún mayor cuando la estadística

pone foco en la población adolescente y joven. Volviendo al informe de la OMS (2018), en torno a 155 millones de adolescentes de entre 15 y 19 años consumen alcohol, lo que supone un 26.5% del total mundial. En el caso de países desarrollados como los del continente europeo estas cifras alcanzan el 43.8%. En lo que a la mortalidad asociada al alcohol se refiere, en el rango de los 20 a 39 años, las cifras ascienden hasta 13.5% del total (más del doble que en el conjunto de la población, en la que suponía un 5.3%).

En cuanto a la situación del consumo de alcohol de los adolescentes en España, el OEDA describe las principales características epidemiológicas de su consumo en su última Encuesta sobre el Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES) (OEDA, 2019b). De forma similar a lo que se observaba en la población adulta, el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida entre los estudiantes de enseñanza secundaria de 14 a 18 años. En este rango de edad, un 77.9% informaron del consumo de bebidas alcohólicas alguna vez en su vida (lo que supone un incremento desde la última medición, tras varios años en retroceso), un 75'9% lo hicieron en el último año y un 58.5% en el último mes.

En cuanto a la edad de inicio de consumo de alcohol, esta se sitúa por debajo de los 15 años en gran parte de los países de Europa, América y el Pacífico Occidental, a pesar de que en la mayoría de ellos el consumo en menores de 18 años es ilegal (OMS, 2018). En España, la encuesta ESTUDES (OEDA, 2019b) sitúa la edad de inicio en los 14 años, pero podría ser incluso inferior (Boubeta et al., 2018). Como veremos más adelante, una edad de inicio temprana es un indicador de riesgo para trastornos por uso de alcohol (y sus consecuencias derivadas), junto con los contrastados efectos perjudiciales del alcohol en una etapa crítica para el neurodesarrollo de nuestro cerebro (como describiremos en profundidad más adelante). Por ello cada vez se hace más énfasis, a nivel de prevención, en la necesidad de atrasar la edad de inicio de consumo de alcohol (Moure-Rodríguez y Caamaño-Isorna, 2020).

1.2. CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL

Dentro de los diferentes patrones de consumo de alcohol, uno de los que supone mayor preocupación de acuerdo a múltiples organismos de salud, incluida la OMS, es el consumo intensivo de alcohol (CIA), también conocido en la literatura anglosajona como *binge drinking*. La definición más extendida del CIA es la del *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) que en 2004 lo describió como un patrón de consumo que lleva a alcanzar concentraciones de alcohol en sangre superiores a 0.08g/dl. Esto se produce habitualmente tras el consumo de 4 bebidas en el caso de las mujeres o 5 en el de los hombres (de acuerdo a la unidad de bebida estándar americana -14g de alcohol-), en un intervalo aproximado de 2 horas. A esto se suele aplicar un criterio de frecuencia, que, aunque puede variar entre estudios, cada vez está más unificado en torno a la presencia de al menos 1 episodio de CIA en el último mes (de acuerdo con la *Substance Abuse and Mental Health Administration* -SAMHSA-, 2016). Además, cada vez cobra más relevancia la necesidad de incluir las consecuencias negativas derivadas de este patrón de consumo como parte definitoria del mismo (Parada et al., 2011).

El CIA es especialmente frecuente entre los adolescentes y adultos jóvenes de las sociedades occidentales. En Europa (en una encuesta sobre estudiantes de secundaria de 35 países) se encontró que, de promedio, el 35% de los estudiantes de 16 años habían practicado este patrón de consumo en el último mes, y en algunos países (como Austria, Chipre o Dinamarca) las cifras superaron el 50% (Kraus y Nociar, 2016). En Estados Unidos, las cifras de CIA apuntaron al 14% de los jóvenes de 18 años en las dos semanas previas a ser encuestados (Johnston et al., 2019). La prevalencia del CIA se incrementa de la adolescencia a los primeros años de la edad adulta, coincidiendo con los años de la universidad: en Estados Unidos, el 30% de los jóvenes de 18-25 años lo practicaron (de acuerdo con la *Substance Abuse and Mental Health Administration* -SAMHSA-, 2017), cifra que asciende al 42% en países como Australia (*Australian Institute of Health and Welfare* -AIHW-, 2017) o el 43% en Reino Unido (*Office for National Statistics*, 2018).

En España, el fenómeno del CIA es relativamente nuevo, sin embargo, no menos relevante que en otros países europeos. De acuerdo con la encuesta ESTUDES (OEDA, 2019b), el 32.5% de los alumnos de 14 a 18 años reconoció haber realizado CIA en los últimos 30 días. Respecto a ediciones anteriores de la misma encuesta, esta cifra parece romper la tendencia descendente de los últimos datos. Este cambio de tendencia es todavía más llamativo si únicamente tenemos en cuenta a los adolescentes que informaron algún consumo de alcohol en el último mes, ya que, de estos, el 55.5% lo consumieron en forma de CIA. Por tanto, en España, al igual que en otros países anglosajones, parece que el CIA se consolida como la forma más habitual de consumo de alcohol entre la juventud.

El consumo de alcohol en España se ha caracterizado tradicionalmente por ser de tipo moderado pero frecuente, preferiblemente ligado a la gastronomía y a los acontecimientos familiares o sociales. Esta cultura de consumo (*wet drinking culture*), generalmente se ha asociado a la cultura mediterránea, y contrasta con el consumo anglosajón y del norte de Europa, ligado a patrones intermitentes pero intensivos que a menudo llevan a la intoxicación etílica (*dry drinking culture*) (Room, 2010). Sin embargo, en las últimas décadas, se ha ido produciendo una homogeneización de estos patrones, haciéndose más extensivo el modelo anglosajón (Gordon et al., 2012). En nuestro país, este cambio ha sido especialmente marcado en la población adolescente y joven universitaria y saltó a la agenda pública de la mano del fenómeno del botellón en los años 90. En este los jóvenes adquieren su bebida en supermercados o tiendas (muchas veces a través de terceros mayores de edad) con el objetivo de emborracharse. Es una práctica sin distinción entre sexos, realizada preferentemente los fines de semana entre grupos de iguales y que culmina en gran parte de los casos con la embriaguez (Gual, 2006).

El botellón surge entre la gente joven, por un lado, como una forma de ahorrarse el coste del consumo de los combinados en los locales de ocio, y por otro, para evitar las trabas legales a menores de edad para acceder y consumir alcohol en pubs, bares y discotecas. Con todo, según lo recogido por ESTUDES (OEDA, 2019b), hasta un 30% de los adolescentes de entre 14 y 17 años afirma haber conseguido el alcohol

por sí mismo, lo cual pone en entredicho la total eficacia del control y concienciación respecto de la venta de alcohol a menores. A la hora de entender este fenómeno, es fundamental tener en cuenta el ocio, las creencias y las motivaciones de los adolescentes. En las últimas décadas se ha incrementado su tiempo de ocio disponible, cuyo principal fin es el de estar con su grupo de iguales (INJUVE, 2015). En esta edad, factores como la presión del grupo de iguales y la necesidad de integrarse hace que los adolescentes muestren múltiples creencias distorsionadas que tienden a magnificar los efectos deseables del alcohol (por ej. la facilitación social) e infradimensionar los efectos negativos (por ej. altercados violentos, intoxicaciones, potencial adictivo de la sustancia) (Cortés et al., 2011). Como consecuencia, los adolescentes tienen una baja percepción de riesgo sobre el consumo de alcohol, asumiéndolo como una forma más de ocio que goza de gran aceptación. Volviendo a la encuesta ESTUDES (OEDA, 2019b) todo esto queda reflejado cuando se pregunta a los jóvenes por las motivaciones que los llevan a practicar el CIA: la diversión (80.1%), porque les gusta cómo les hace sentir (48.5%) o porque les ayuda cuando están deprimidos (30.6%) son las respuestas más comunes. Incluso, en un pequeño porcentaje de casos no solo se da una infraestimación de los riesgos del consumo de alcohol, sino que llegan a considerarlo saludable.

En conjunto, esta información permite comprender en mayor medida por qué casi la mitad de los estudiantes (44.5%) en España reconocen haberse emborrachado en el último año, o hasta un cuarto de ellos (24.3%) en el último mes. La percepción de la embriaguez como una cuestión de ocio da lugar a que la edad de la primera borrachera (una media de 14.8 años en España) se produzca poco después del inicio del consumo de alcohol. Y es que, aunque botellón, borracheras y CIA son conceptos diferentes, están íntimamente ligados. De hecho, el número de adolescentes que han practicado un patrón de CIA en el último mes es del 72.8% entre los que han realizado botellón, descendiendo al 20.4% entre los que no (OEDA, 2019b). El CIA entre jóvenes y adolescentes tiene por tanto una idiosincrasia especial, muy relacionada con el ocio, la importancia de los iguales y la búsqueda de

nuevas sensaciones tan propia de esta fase del desarrollo (Crone et al., 2016).

En un inicio, la mayor preocupación en torno al botellón y al CIA en jóvenes provenía de sus consecuencias respecto al orden público. El ruido durante las horas de descanso, la suciedad o el deterioro de los espacios públicos fueron las quejas que pusieron al botellón en el foco mediático. Más allá de estas quejas, enseguida se comenzaron a registrar muchas de las consecuencias del CIA en los jóvenes a corto, medio y largo plazo: resacas, intoxicaciones etílicas, lesiones, aumento de diversas formas de violencia y suicidio, trastornos por uso de alcohol y otras drogas, problemas de salud mental, entre otras muchas (Degenhardt et al., 2013). Como resultado, se comprendió que el problema del CIA en los jóvenes era más que una cuestión de orden público y empezó a considerarse un problema de salud pública.

Además de las consecuencias agudas asociadas al CIA, pronto surgió la necesidad de explorar si esta forma de consumo en jóvenes podía tener efectos negativos a medio y a largo plazo, como su posible influencia en el desarrollo de trastornos por uso de alcohol. A este respecto, y como detallaremos más adelante, los estudios con modelos animales pusieron de manifiesto que el problema iba más allá. Uno de los hallazgos más preocupantes y constatados fue el de la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos neurotóxicos del alcohol (ver apartado 1.4.2), hecho que se confirmaría también en los estudios en humanos (apartado 1.5.). Esta vulnerabilidad parece deberse, principalmente, a que la adolescencia supone una fase crítica del neurodesarrollo, especialmente para aquellas regiones cerebrales (y sus funciones subyacentes) fundamentales para la correcta adaptación a la vida adulta. De todo ello se dará una visión más completa en los próximos apartados, introduciendo en primer lugar una descripción sobre el neurodesarrollo normotípico durante la adolescencia, para posteriormente revisar (tanto en modelos animales como en humanos) la forma en que el alcohol incide en esta etapa de transición a la vida adulta.

1.3. CEREBRO ADOLESCENTE

La adolescencia supone el periodo de tránsito de la infancia a la edad adulta, y se caracteriza por ser una etapa de múltiples cambios a nivel biológico, psicológico y social. El inicio de la adolescencia está marcado por la pubertad, que se refiere al proceso biológico de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, las gónadas, y un crecimiento óseo y muscular generalizado. Aunque existe una gran variabilidad individual, el inicio de la adolescencia se sitúa en torno a los 10 años de edad, extendiéndose hasta los 21 años, de acuerdo con la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y el Adolescente (AAPNA). Este periodo puede dividirse a su vez en fases, como son la adolescencia temprana (10-14 años), la adolescencia media (15-16 años) y la adolescencia tardía (17 a 21 años) (Spano, 2004). A lo largo de estas fases el individuo se enfrenta a cambios psicológicos fundamentales para la adaptación a la vida adulta, como son la búsqueda de la independencia de los padres, tomar conciencia de la imagen corporal, crear nuevos vínculos con los iguales y establecer la identidad (Güemes-Hidalgo et al., 2017).

Para superar los múltiples retos que supone la transición a la vida adulta, el sistema nervioso atraviesa igualmente importantes transformaciones, lo que hace de la adolescencia una etapa crítica del desarrollo neural. Durante esta etapa, en el sistema nervioso central (SNC) se producen grandes cambios a nivel anatómico y funcional, que buscan en última instancia mejorar la adaptación al medio a través de un procesamiento neural más eficaz (más adaptativo) y eficiente (con menor uso de recursos). Este desarrollo, sin embargo, no sucede de forma simultánea en todas las regiones cerebrales, dándose desequilibrios entre diferentes sistemas neurales a medida que progresa la adolescencia. Concretamente cabe destacar el desfase entre la maduración de los sistemas neurales afectivos (que completan su desarrollo en la adolescencia media) con respecto a los sistemas de tipo ejecutivo (que alcanzan su maduración en último lugar) (Shulman et al., 2016). Este desfase explicaría muchos de los comportamientos típicamente asociados a la adolescencia, relacionados con la mayor impulsividad y asunción de riesgos, la búsqueda de nuevas experiencias y sensaciones, y mayor sensibilidad a las recompensas (Crone et al.,

2016). Aunque estas particularidades dan lugar a comportamientos considerados problemáticos (mayor agresividad, conductas sexuales de riesgo, consumo de sustancias, entre otros), no deja de tener un sentido evolutivo, en el que el adolescente está abierto a un mayor número de oportunidades (reproductivas, sociales y de aprendizaje). Para profundizar en estos aspectos, se describirán a continuación los principales cambios anatómicos, funcionales, cognitivos y afectivos que se producen durante esta etapa crítica del desarrollo.

1.3.1. Cambios estructurales del cerebro durante la adolescencia

Desde el punto de vista anatómico, el cerebro adolescente atraviesa múltiples cambios estructurales, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, que se extienden hasta bien entrada la tercera década de vida (Sowell et al., 2003). En líneas generales, la adolescencia supone una etapa de refinamiento neural, en la que se prioriza lo cualitativo a lo cuantitativo. Para ello, se reduce el número de sinapsis y conexiones, pero a cambio se mejora la calidad de las que se conservan, lo cual permite obtener un funcionamiento neural más eficiente.

Los cambios de volumen, densidad y grosor de la **sustancia gris** quedarían descritos a lo largo del desarrollo por un patrón de U invertida (Shaw et al., 2008). Así, durante la infancia, se registra un incremento inicial en el volumen de sustancia gris, que en líneas generales alcanzaría su máximo en torno a la llegada de la pubertad. Con el inicio de la adolescencia, comienza un proceso de poda sináptica, esto es, se eliminan aquellas conexiones innecesarias (de menor uso) con el objetivo de mejorar la eficiencia neural de las conexiones más utilizadas. Este proceso sigue un ritmo temporal que difiere entre regiones, comenzando por aquellas que sustentan funciones cerebrales más sencillas (i.e. procesamiento sensorial y motor), para terminar con regiones implicadas en procesos de orden superior, como las funciones ejecutivas. Este desfase madurativo entre regiones seguiría, anatómicamente hablando, un eje postero-anterior; comenzando por la corteza occipital y terminando por la corteza frontal

y temporal superior (Shaw et al., 2008). En regiones específicas que sustentan funciones cognitivas complejas, como el córtex prefrontal dorsolateral, estos cambios podrían alargarse hasta cerca de los 30 años de edad (Sowell et al., 2001).

En cuanto a la **sustancia blanca**, en líneas generales se produce un incremento lineal de su volumen desde la infancia hasta la edad adulta (Pfefferbaum et al., 1994). Además de producirse un aumento de su volumen, los estudios de imagen de resonancia magnética (IRM) por imagen de tensor de difusión (ITD) han permitido caracterizar la progresiva mejora en la integridad de la sustancia blanca, reflejada en medidas como la anisotropía fraccional (que aumenta) o la difusividad axial (que disminuye) (Schmithorst y Yuan, 2010). Este aumento de volumen y la mejora de las medidas de integridad parece reflejar el proceso de mielinización de los axones neurales, cuyo fin último es la mejora de la velocidad de transmisión de la información en el SNC (Paus et al., 2008).

1.3.2. Cambios en la conectividad funcional del cerebro durante la adolescencia

Además de los citados cambios anatómicos, los patrones de conectividad del cerebro también evolucionan a lo largo de la adolescencia. Estos cambios se dan tanto a nivel de conectividad estructural (las conexiones físicas, ya sean desde el nivel de sinapsis hasta los haces de fibras entre regiones distantes) como de conectividad funcional (CF) (la activación neural sincronizada, medida como una correlación estadística, entre regiones distantes). Si bien la CF se sustenta en gran medida en la red de conectividad estructural (o conectoma) es importante recalcar que también es posible que varias regiones trabajen de forma sincronizada en un mismo proceso sin necesidad de que haya una conexión física directa entre ellas (Vogel et al., 2010). En la transición del cerebro del infante al cerebro del adulto, se pasa de un patrón de conectividad local (las redes neurales funcionan en base a regiones anatómicamente cercanas) a un modelo de redes distribuidas a gran escala (en el que áreas cerebrales distantes funcionan conjuntamente en procesos específicos). Además, se da un proceso

gradual de especialización de las redes funcionales, esto es, ante una misma tarea, al final de la adolescencia se reclutan menor número de regiones que al inicio, y el consumo metabólico es por tanto menor (Luna et al., 2010).

Las principales redes funcionales que se consolidan durante la adolescencia son la red neural por defecto (RND), la red de prominencia (RP) (del inglés *salience network*) y la red ejecutiva central (REC), mientras otras, como los sistemas sensoriomotores, apenas experimentan cambios tras la pubertad (Gu et al., 2015). La RND, encargada del procesamiento introspectivo, se define como un conjunto de regiones o módulos que muestran una actividad altamente sincronizada en ausencia de tareas o estímulos externos, por lo que generalmente se estudia en estado de reposo (Doucet et al., 2011). La RND se localiza de forma bilateral en regiones mediales del lóbulo frontal, regiones parietales y temporales. La REC, habitualmente estudiada durante la ejecución de tareas cognitivas, se encarga del control ejecutivo, englobando múltiples procesos, como la atención, la memoria de trabajo, la toma de decisiones o el control inhibitorio. Esta red está conformada por regiones frontales como el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex parietal posterior (Fox et al., 2006). La red de prominencia (RP) recibe este nombre porque se encarga de responder al grado de prominencia subjetiva (cognitiva, homeostática o emocional) de un estímulo o evento. Esta red incluye regiones como el córtex prefrontal ventrolateral (CPFvl), la ínsula anterior y el córtex cingulado anterior (CCA). En función de la demanda de la RP, módulos específicos de la misma, como el córtex fronto-insular derecho, iniciarán señales de control que permitirán alternar entre la activación de la RND y la REC, coordinando su actividad (Seeley et al., 2007).

A lo largo del desarrollo, se produce un incremento en la CF dentro de estas redes (REC, RND, RP), pero también entre ellas. Específicamente, durante la adolescencia, el córtex fronto-insular (especialmente el derecho) es una de las regiones que experimentan un mayor incremento de la CF con regiones como el CCA, el córtex parietal posterior (CPP), o el córtex prefrontal dorsolateral (CPFdl) (Uddin et al., 2011). Esta transformación permite mejorar la integración entre el procesamiento de estímulos externos y la monitorización del

medio interno, fundamentales para funciones de orden superior como asignar recursos atencionales y el control cognitivo (Menon y Uddin, 2010). Respecto a la neuromaduración, esta se alcanzará en último lugar en la REC, observándose en los últimos años de la adolescencia un aumento progresivo de la CF entre las regiones frontales de la REC y regiones límbicas. De forma paralela se da un decremento de la sincronización de las regiones límbicas y la RND, lo que apoya la idea de que el córtex prefrontal asume gradualmente el control de procesos cognitivos que originalmente se veían más influenciados por regiones subcorticales (Müller-Oehring et al., 2018).

1.3.3. Cambios afectivos durante la adolescencia

La regulación emocional se define, en términos generales, como la evaluación y modificación de las reacciones emocionales para alcanzar metas (Thompson, 1994). Esta incluye tanto la regulación implícita (automática y no consciente) como la explícita (mediante estrategias conscientes). Una buena regulación emocional requiere la habilidad para reconocer el significado emocional de los estímulos, detectar la necesidad de regulación, e implementar, en caso de ser necesaria, la estrategia apropiada (Sheppes et al., 2015). Por ello, la regulación emocional requiere de la coordinación de múltiples procesos de orden superior, como la memoria de trabajo, el control inhibitorio o la flexibilidad cognitiva (Kesek et al., 2008). Como veremos en el próximo apartado, estos procesos de tipo ejecutivo no completan su maduración hasta los primeros años de la edad adulta. En consecuencia, hasta que no se alcanza la maduración de las funciones ejecutivas, el comportamiento adolescente estará influenciado en mayor medida por las características emocionales y motivacionales de los estímulos.

La Figura 1 describe de forma simplificada la jerarquía de cambios relacionados con la regulación emocional que se suceden desde la infancia hasta la edad adulta entre los circuitos corticales y subcorticales. Estos cambios progresivos en los circuitos permiten entender mejor el porqué de ciertos comportamientos y motivaciones asociados a la adolescencia, como son la mayor búsqueda de sensaciones o las conductas de riesgo, entre otros (Crone et al., 2016).

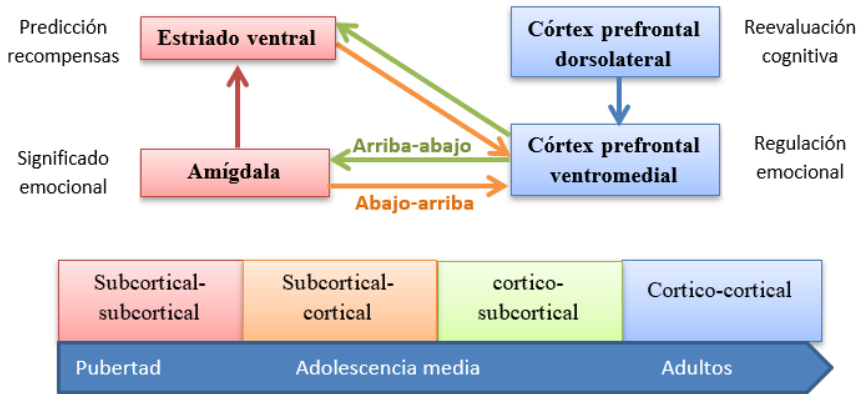


Figura 1. Desarrollo de los sistemas de regulación emocional durante la adolescencia (adaptado de Casey et al., 2019).

Como se observa en la Figura 1, la regulación emocional involucra, a nivel subcortical, regiones como la amígdala y el estriado ventral, mientras que a nivel cortical incluye al córtex prefrontal medial y el córtex prefrontal dorsolateral. El estriado ventral está implicado en el aprendizaje y la predicción de recompensas y recibe inputs de regiones basolaterales de la amígdala, relacionadas con aprendizaje del significado emocional de los estímulos del entorno. Las señales de la amígdala facilitan la actividad del estriado ventral, conduciendo a la producción de acciones motivadas (Haber y Knutson, 2010). El córtex prefrontal medial participa en el procesamiento social y emocional, y regula la actividad de las regiones subcorticales mediante sus proyecciones hacia el estriado ventral y la amígdala (Quirk et al., 2003). Para ello, esta región recibe señales del córtex prefrontal dorsolateral, implicado en funciones cognitivas de orden superior (como el control inhibitorio), que permiten en última instancia la regulación emocional.

Durante el desarrollo, y tal y como se observa en la Figura 1, la maduración de estos circuitos comienza en la infancia por las conexiones subcortico-subcorticales, seguido de las subcortico-corticales y las cortico-subcorticales para terminar durante la juventud con las cortico-corticales. Se trata de un desarrollo en cascada, en el que

la maduración inicial de los circuitos subcorticales es fundamental para el progresivo desarrollo de proyecciones corticales (Casey et al., 2019).

Durante la infancia y la adolescencia temprana, los sistemas subcorticales no se encuentran supervisados por las redes corticales, lo que provoca mayor impulsividad ante recompensas y señales de tipo emocional (Somerville et al., 2011). Esto ha sido verificado a través de la neuroimagen: Heller et al. (2016) observaron que la conectividad entre estas regiones se asocia con un número mayor de respuestas impulsivas hacia señales de tipo afectivo. Del mismo modo, estos autores informaron de una disminución de las respuestas impulsivas con la edad. La relación edad-impulsividad se encuentra mediada por la conectividad entre las regiones subcorticales y el córtex prefrontal ventromedial, cuya maduración se produce a partir de la adolescencia media. De hecho, son las aferencias entre la amígdala y el córtex prefrontal medial las que permiten guiar el comportamiento resolviendo el conflicto entre señales (i.e. recompensas y/o castigos) que compiten (Burgos-Robles et al., 2019).

Una vez desarrolladas las proyecciones subcorticales hacia el córtex frontal ventromedial, se produce la maduración progresiva de las proyecciones de este hacia las regiones subcorticales. Estas permiten aplicar el control arriba-abajo de las respuestas emocionales. La maduración de estas conexiones se ha asociado con un decremento progresivo de la actividad subcortical ante señales motivacionales (Gee et al., 2013). Finalmente, el desarrollo de las conexiones cortico-corticales con el córtex prefrontal lateral permitirá establecer un mayor control sobre la regulación emocional. Para ello, la implicación regiones prefrontales dorsolaterales, relacionadas con la redirección de la atención, mejorarán la progresivamente la capacidad para reevaluar cognitivamente los estímulos emocionales (Silvers et al., 2017). El completo desarrollo de estos circuitos, alcanzado durante los primeros años de la edad adulta, coincidiría con la caída de las conductas típicamente adolescentes y la progresiva asunción de responsabilidades (Winograd et al., 2012).

1.3.4. Cambios cognitivos durante la adolescencia

A los cambios descritos en el cerebro adolescente a nivel estructural y de conectividad funcional, los acompaña la mejora progresiva en el procesamiento afectivo y cognitivo. Durante los primeros años de la adolescencia se ha alcanzado la madurez neural a nivel de múltiples aspectos cognitivos, como la velocidad de procesamiento, habilidades perceptivas y sensoriomotoras, la memoria o el lenguaje, y únicamente se observarán diferencias con los adultos en estas habilidades cuando entra en juego el componente ejecutivo (Yurgelun-Todd, 2007). Lo mismo ocurre con el procesamiento afectivo, cuyos circuitos apenas experimentan cambios una vez alcanzada la adolescencia media, a excepción de las proyecciones de regiones prefrontales implicadas en el control ejecutivo. Esto se debe al hecho de que, hasta bien entrada la edad adulta, las funciones ejecutivas (y sus bases neurales) continúan su maduración de forma progresiva (Luna et al., 2004).

Como ya hemos visto, la maduración cerebral continúa durante la adolescencia y primeros años de juventud en regiones frontales y parietales de asociación. Estas regiones se han relacionado principalmente con las funciones ejecutivas, un grupo complejo de procesos que abarca la memoria de trabajo, la inhibición y la flexibilidad cognitiva, y que tienen el objetivo de regular tareas no automáticas y complejas (Diamond, 2013). El desarrollo de estas habilidades va ligada al conjunto de cambios neurales descritos en apartados anteriores, y su objetivo en última instancia es el de mejorar la capacidad del individuo para enfrentarse a un medio cambiante de forma eficaz (Blakemore y Choudhury, 2006). Es por ello que la alteración de su desarrollo afectará a la capacidad del individuo para adaptarse a la vida adulta. Esta es una de las razones por las que se hipotetiza que una parte importante de los principales trastornos de salud mental surgen durante esta fase del ciclo vital (Powers y Casey, 2015).

Como describiremos a continuación, desde el inicio hasta el final de la adolescencia se pueden encontrar diferencias en la ejecución de tareas que implican directa o indirectamente (en su interacción con

otros procesos) funciones de tipo ejecutivo como son la memoria de trabajo, el control inhibitorio o la flexibilidad cognitiva.

La **memoria de trabajo** implica la capacidad para mantener y manipular información en la mente por un breve periodo de tiempo, por lo que es una habilidad fundamental para el correcto desempeño de otros procesos más complejos (razonamiento, control inhibitorio, toma de decisiones, comprensión del lenguaje etc.) (Diamond, 2013). Aunque la memoria de trabajo ya se utiliza de forma eficiente durante la pubertad, su completa maduración se alarga hasta el final de la adolescencia (Luciana y Nelson, 1998; Luna et al., 2004). Mediante neuroimagen se ha observado que durante la adolescencia y primeros años de juventud se producen cambios relacionados con las regiones reclutadas (y sus niveles de activación) durante las tareas de memoria de trabajo. Concretamente se observa una focalización progresiva de la actividad en áreas específicas, como la corteza prefrontal dorsolateral derecha y el CCA (Scherf et al., 2006).

El **control inhibitorio** hace referencia a la habilidad para suprimir una respuesta dominante o contextualmente inapropiada y controlar reacciones impulsivas para regular el comportamiento (Badre, 2008). Dentro del control inhibitorio, la inhibición de respuesta se refiere a la habilidad para suprimir una respuesta motora dominante. Generalmente se operativiza a través de tareas tipo *Go/NoGo* y *Stop Signal* (Grant y Chamberlain 2014) en las que se ha de responder a un tipo de estímulos presentados de forma frecuente, creando así la respuesta prepotente, y en las que, habitualmente de forma menos frecuente, se debe evitar dar una respuesta (bien por aparición de un estímulo diferente, o por la presentación de una señal tras el estímulo frecuente que nos indica que no respondamos). Aunque los cambios más notorios en la habilidad para inhibir una respuesta se dan antes de la pubertad (Romine y Reynolds, 2005), se siguen produciendo mejoras progresivas en la ejecución de tareas de inhibición de respuesta (tanto en la precisión como en velocidad) hasta los primeros años de la edad adulta (Huizinga et al., 2006; León-Carrión et al., 2004). Estos hallazgos han sido corroborados a nivel neural, mediante técnicas como la IRMf (imagen de resonancia magnética funcional) y la electroencefalografía (EEG). Por ejemplo, Durston et al., (2002), informaron que en tareas como la

Go/NoGo, los niños muestran, en general, niveles de actividad neural mayores y más difusos que los adultos. En estos últimos, la actividad neural se constriñe a regiones específicas de la red frontoparietal. En el caso de las medidas electrofisiológicas, Lamm et al. (2006) observaron que la amplitud del componente N2-NoGo frontal de los potenciales evocados (PEs) cerebrales (registrado durante la inhibición satisfactoria en la tarea Go/NoGo) disminuye su voltaje de forma progresiva de los 7 a los 17 años, interpretándolo como la manifestación de la mejora en la eficiencia neural.

La **flexibilidad cognitiva** se refiere a la habilidad para alternar entre tareas, pensamientos o conceptos (Kim et al., 2011) y tiene su base en la memoria de trabajo y el control inhibitorio (Diamond, 2013). Por ello, es una de las últimas funciones en desarrollarse completamente. Aunque ya existe una forma primitiva de flexibilidad cognitiva durante la infancia, la capacidad para mantener reglas en la memoria de trabajo e inhibir representaciones mentales en función de las exigencias del entorno no alcanza su mayor eficiencia hasta los primeros años de la edad adulta (Czernochowski et al., 2010). Si bien adolescentes y adultos muestran un rendimiento muy similar en tareas de flexibilidad cognitiva este se verá afectado en los adolescentes con la introducción de elementos motivacionales (Crone et al., 2004).

En resumen, las trayectorias de desarrollo normotípico de los correlatos neurales de la cognición y emoción son complejos. Estos involucran cambios a gran escala en las redes neurales que buscan en última instancia mejorar la eficiencia y la flexibilidad del cerebro. La calidad y el ritmo de estos cambios están indudablemente influidos por múltiples factores individuales, como el sexo, la genética, el ambiente (incluida las influencias sociales) o la cultura (Blakemore, 2012; Crone y Dahl, 2012). La poda sináptica de materia gris y la mielinización de materia blanca parecen estar, en parte, moduladas por la experiencia de cada uno, que se refleja tanto en la plasticidad (vía poda) y estabilización (vía mielinización) de los sistemas neurales durante la adolescencia (Spear, 2013). Esto permitirá la completa maduración de las principales redes funcionales del cerebro (i.e. RND, REC, RP), mejorando la adaptación del individuo a un medio cambiante. Sin embargo, el proceso de maduración cerebral no se da de forma

simultánea entre las distintas redes y regiones. Tras la pubertad, se alcanza en primer lugar el desarrollo de las redes de procesamiento afectivo, con base en circuitos subcorticales, lo que hace a los adolescentes especialmente propensos a los estímulos con alto valor emocional y motivacional. De forma más lenta se produce la maduración e integración de regiones del córtex prefrontal con estos circuitos, lo que permitirá de forma progresiva un mayor control ante los estímulos afectivos. Todos estos cambios hacen de la adolescencia una etapa crítica del desarrollo, en la que la exposición a sustancias neurotóxicas (como el alcohol o las drogas) pueden truncar considerablemente la correcta preparación de los sistemas neurales hacia la vida adulta (Muller-Oehring et al., 2018).

1.4. ALCOHOL Y CEREBRO ADOLESCENTE

La adolescencia se caracteriza por un desarrollo social y emocional que es a menudo acompañado con la experimentación con el alcohol y otras drogas. Como hemos visto en el apartado anterior, el desarrollo del cerebro continúa durante la adolescencia, una etapa que se contempla como un periodo de plasticidad neural incrementada para que el cerebro pueda ser moldeado por la experiencia. Muchas de esas experiencias adolescentes (escolaridad, deportes, interacciones sociales positivas) proporcionan un moldeado a largo plazo beneficioso. Otras influencias, como la exposición repetida al alcohol, pueden resultar dañinas y tener consecuencias negativas a largo plazo en el funcionamiento neural, la cognición y el comportamiento, incluyendo una escalada en el consumo de alcohol y otras drogas que incrementan en última instancia la posibilidad de que este uso abusivo de sustancias se perpetúe en la edad adulta.

1.4.1. Alcohol: metabolismo y efectos neurales

El metabolismo del alcohol juega un papel clave a la hora de comprender los efectos fisiológicos y tóxicos del consumo de alcohol en el cerebro humano. Cuando se consume oralmente, el etanol se absorbe lentamente en el estómago, pero de forma rápida en el intestino

delgado. Su máxima concentración en sangre se alcanza entre los 30 y 90 minutos tras su ingesta. Por ser una molécula pequeña y altamente hidrófila, se distribuye con facilidad por todo el organismo, atravesando todas las barreras con facilidad, incluida la hematoencefálica. La eliminación del alcohol puede producirse de forma directa (en una proporción muy pequeña) o ser metabolizado en el hígado (más del 90%). La vía principal para metabolizar el etanol en el cuerpo humano es su oxidación a acetaldehído mediante la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), aunque existen otras, como el sistema mitocondrial oxidativo del etanol (cuya relevancia es mayor en alcohólicos crónicos) o el sistema de la catalasa (especialmente implicado ante concentraciones de alcohol muy altas) (Cederbaum, 2012; Lee et al., 2006).

El efecto del alcohol sobre el cerebro se verá influenciado por múltiples factores, como la vía de administración, la concentración alcanzada o el momento metabólico (Cederbaum, 2012). En líneas generales se describe un comportamiento bifásico de los efectos agudos del etanol sobre el SNC; mientras que a dosis bajas suele producir un aumento de la excitabilidad, dosis mayores manifiesta sus efectos depresores (Addicott et al., 2007).

Una vez alcanza el cerebro, el alcohol ejerce sus efectos dosis-dependientes a través de interacciones (ya sean directas o indirectas) con los principales sistemas de neurotransmisión del cerebro (los sistemas GABA, dopamina, serotonina, glutamato, acetilcolina y endocannabinoide) pudiendo alterar su síntesis, liberación y/o almacenamiento (Alfonso-Loeches y Guerri, 2011). Sin embargo, no todos los sistemas y regiones cerebrales son igualmente sensibles, y el alcohol afecta de forma diferenciada a cada uno de ellos. En el caso del consumo de alcohol en la adolescencia hay que sumar el hecho de que algunos de estos sistemas de neurotransmisión pasan por un proceso de transformación como parte del neurodesarrollo propio de esta etapa, y por ello podrían ser especialmente vulnerables a los daños producidos por el alcohol.

El efecto sobre los sistemas de neurotransmisión es extenso, pudiéndose discriminar entre alteraciones agudas y crónicas. De forma

aguda el alcohol provoca un aumento de la dopamina extracelular en regiones de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica. Formada por el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (nAcc) y estructuras del sistema límbico, esta vía participa en la modulación de respuestas a estímulos que activan sensaciones de recompensa (motivación) y el reforzamiento a través del neurotransmisor dopamina (Pierce y Kumaresan, 2006). Paralelamente, el uso agudo de alcohol provoca un aumento en la liberación de serotonina. Por otro lado, provoca un efecto inhibitor del SNC ya que por un lado facilita la transmisión gabaérgica (de tipo inhibitorio), mientras que por otro bloquea los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que disminuye la actividad glutamatérgica (el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro). Además, el alcohol actúa sobre las propiedades de la membrana neuronal, ya que afecta a aspectos como su potencial de reposo, la excitabilidad neuronal y la sensibilidad de los receptores (Clapp et al., 2008).

Los cambios agudos descritos a nivel neural se manifestarán a través de múltiples alteraciones de tipo motriz, cognitivo y afectivo. Estos efectos, cuya severidad también es dosis-dependiente, presentan una importante variabilidad individual, en función de factores como el sexo, el peso y la composición corporal o la tolerancia desarrollada (Cederbaum, 2012). A dosis bajas (concentraciones en sangre de hasta 0.3 g/dl), los efectos en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos se asocian a síntomas como la euforia, el bienestar y la facilitación social. A medida que se aumenta la concentración de alcohol en sangre aparecen los signos asociados a la depresión del SNC. Así, a nivel motor, la intoxicación etílica se manifiesta habitualmente con dificultades para mantener la postura y la coordinación, realizar tareas motoras complejas o controlar el habla. A nivel cognitivo se ve comprometida la capacidad de aprendizaje y la memoria, el razonamiento, la atención y la concentración. A niveles altos de etanol en sangre (a partir de los 2 g/dl), las manifestaciones clínicas de la intoxicación pueden ser realmente graves, incluyendo la ataxia, confusión y estupor, anestesia profunda e incluso el paro respiratorio (Lorenzo Lago y Castro García, 2006).

El mantenimiento en el tiempo de una conducta de abuso de alcohol puede provocar cambios más o menos persistentes a nivel neural. A largo plazo, la mayor liberación de dopamina y serotonina provocada por el etanol deriva en una sobreexregulación de sus receptores, lo que terminará por disminuir la disponibilidad de estos neurotransmisores. Del mismo modo, el abuso continuado del alcohol desencadena un aumento del número de receptores NMDA, lo que durante la abstinencia conlleva a fenómenos de hiperexcitabilidad glutamatérgica en diversas áreas del cerebro (Valenzuela, 1997). Además, la alteración repetida de las propiedades de la membrana neuronal, pueden provocar una disminución de su permeabilidad, volviéndola más rígida, aspecto que podría estar relacionado con el desarrollo de la tolerancia a la sustancia (Clapp et al., 2008).

Del mismo modo, el uso continuado del alcohol puede llegar a producir daños más o menos permanentes sobre el SNC: disminución del volumen cerebral total, disminución de la sustancia blanca, pérdida neuronal en regiones como el córtex frontal, el hipocampo o el cerebelo, entre otros (Bühler y Mann, 2011). Dadas las múltiples vías de actuación del etanol, los daños derivados de su consumo pueden producirse a través de diversos mecanismos. Por un lado, el etanol tiene un efecto neurotóxico directo, lo que provoca las alteraciones descritas en la membrana y los sistemas de neurotransmisión. Por otro, los productos de su metabolismo (especialmente el acetaldehído) pueden tener un efecto tóxico que desencadena procesos neuroinflamatorios y cambios a nivel epigenético (Alfonso-Loeches et al., 2010; Ponomarev, 2013). Además, de forma secundaria, el consumo crónico puede derivar en la aparición de otros trastornos y alteraciones del organismo, que indirectamente también tienen consecuencias neurales. Ejemplo de ello serían el daño en órganos como el hígado, alteraciones en el microbioma o de déficits de tipo nutricional. En última instancia, y en consonancia con todas estas alteraciones, el uso abusivo y cronificado del alcohol puede manifestarse en cuadros diagnósticos específicos y severos, como la encefalopatía de Wernicke, la neuropatía alcohólica o la demencia alcohólica, entre otros (Lorenzo Lago y Castro García, 2006).

A todo lo anterior habría que sumar las alteraciones derivadas de la alternancia entre periodos de abstinencia y de consumo de alcohol, como el fenómeno de muerte neural por hiperexcitabilidad glutamatérgica que se puede dar durante los periodos de abstinencia (Valenzuela, 1997). Un patrón de consumo intermitente, por tanto, puede conllevar a alteraciones específicas. En el caso de la población adolescente, como ya hemos visto, se conjugan un patrón de consumo en atracones alternado con periodos de abstinencia y un cerebro todavía en desarrollo. Las alteraciones serán por tanto diferentes a las de los adultos y alcohólicos crónicos. Por ser un aspecto clave de la presente tesis, en los próximos apartados se describen en profundidad los hallazgos al respecto. Para ello se recogen las principales conclusiones obtenidas en los estudios en modelos animales, en primer lugar, y en humanos a continuación, haciendo énfasis en las consecuencias neurocognitivas del CIA en adolescentes y jóvenes.

1.4.2. CIA en la adolescencia: estudios en modelos animales

La adolescencia no es un periodo del desarrollo exclusivo de la especie humana, ya que, en diferente medida, todos los mamíferos pasan por periodos del desarrollo similares. Durante la *adolescencia* de las distintas especies de mamíferos, se dan cambios biológicos similares, incluyendo aquellos que conciernen al desarrollo del cerebro (Ernst y Fudge, 2009). Así, se observan grandes paralelismos con los fenómenos de poda sináptica y mielinización que se reflejan en la mejora de la eficiencia neural. Del mismo modo, se produce un desfase entre el desarrollo de las regiones subcorticales, encargadas del procesamiento afectivo, y las regiones prefrontales, encargadas de funciones cognitivas de orden superior (Crews et al., 2007). Al igual que en los humanos, esta divergencia en el desarrollo parece contribuir a los comportamientos característicos de la adolescencia, como mayor tendencia al riesgo o a experimentar con sustancias (Casey y Jones, 2010). Por ejemplo, las ratas adolescentes, en comparación con las adultas, muestran mayor número de interacciones con sus iguales y comportamientos sexuales, encuentran los estímulos sociales, nuevos o placenteros especialmente reforzantes y, de forma voluntaria,

consumen entre 2 y 3 veces más alcohol que las ratas adultas (Doremus et al., 2005; Doremus et al., 2010). Ante la administración aguda de alcohol, los roedores exhiben respuestas cognitivas y comportamentales similares a las de los humanos (que van desde la euforia y la estimulación social a dosis bajas, hasta las alteraciones motoras, sedación y las pérdidas de memoria a dosis más altas). Siguiendo la analogía animal-humano, los roedores expuestos al alcohol de forma crónica también pueden desarrollar dependencia física a la sustancia, mostrando signos de disforia cuando se retira el acceso a la misma (Koob y Volkow, 2016).

Además de los paralelismos cognitivos y comportamentales observados en los modelos animales del consumo de alcohol, también se han registrado similitudes animal-humano en los substratos neurales que subyacen a esos efectos. Un claro ejemplo es el córtex prefrontal (CPF), región clave para las funciones ejecutivas y que se ha relacionado de forma reiterada con la autoadministración de drogas y la dependencia a las mismas (tanto en humanos como en primates no humanos y en roedores) (Kesner y Churchwell, 2011; Tsutsui et al., 2016). Así, tanto en animales como en humanos se encuentran analogías en las bases neurales de la autoadministración de alcohol, de fenómenos como el *craving* o las recaídas. En ambos casos se otorga un papel clave a los sistemas dopaminérgicos de procesamiento de la recompensa, que abarcan regiones como el nAcc o la amígdala, y que interaccionan con las regiones corticales prefrontales (Volkow et al., 2011; Wahlstrom et al., 2010).

Aunque es evidente que los estudios animales no permiten explorar al completo las variables que influyen en el consumo intensivo de alcohol en jóvenes humanos, sus aportaciones al cuerpo de conocimientos son múltiples y muy relevantes. Muchas de ellas, por cuestiones éticas o por lo invasivo de las técnicas de estudio no podrían haberse investigado de otra forma. El objetivo de este apartado es presentar los principales resultados al respecto. Para ello, se describirán las principales alteraciones tanto comportamentales, como cognitivas y neurales observadas en animales, junto con datos de tipo longitudinal, que informan de cómo el CIA durante la adolescencia parece producir alteraciones que permanecen una vez alcanzada la edad adulta.

1.4.2.1. Retención de los fenotipos adolescentes durante la edad adulta

El uso de modelos animales para el estudio del consumo de alcohol en general, y del CIA en particular, ha permitido caracterizar las diferencias entre jóvenes y adultos en relación con el uso de esta sustancia. Los animales adolescentes ingieren, de forma voluntaria, mayores cantidades de alcohol por ocasión que los adultos (Doremus et al., 2005; Vetter et al., 2007). Además, la sensibilidad a los efectos del alcohol parece diferir entre ambos grupos (Bell et al., 2006). Por un lado, los adolescentes son menos sensibles a los efectos menos deseados del consumo agudo de alcohol, como son la sedación y las alteraciones motoras y del equilibrio (y que además funcionarían como señales para frenar la ingesta) (Spear, 2019). A esto se suma una sensibilidad reducida a los efectos de la retirada de consumo, como las resacas (Doremus y Spear, 2007, Varlinskaya y Spear, 2004). En contraposición, los adolescentes muestran mayor sensibilidad a muchos de los efectos más deseables del consumo agudo alcohol, como son la euforia y la facilitación social (Varlinskaya et al., 2014). En conjunto, este fenotipo adolescente, retratado por la mayor sensibilidad hacia los efectos positivos del alcohol, una atenuación de los efectos indeseados, junto a la mayor vulnerabilidad de los sistemas de aprendizaje y memoria (White y Swartzwelder, 2005), conllevan mayor susceptibilidad al inicio y escalada del consumo de alcohol y mayor probabilidad de alcanzar de forma reiterada la intoxicación etílica.

Una observación recurrente en las investigaciones sobre el consumo de alcohol con modelos animales es la persistencia del fenotipo de consumo de alcohol adolescente una vez alcanza la edad adulta. Así, los adultos con historia de consumo adolescente conservarán la mayor sensibilidad a los efectos estimulantes y recompensantes de la sustancia, junto con la menor sensibilidad a los efectos sedativos y a las alteraciones motoras (Díaz-Granados y Graham, 2007; Quoilin et al., 2012; White et al., 2002). Consecuentemente la probabilidad de desarrollar un trastorno crónico por abuso de alcohol será mayor en estos sujetos.

Además, parece que el patrón específico de consumo influye en la magnitud de las alteraciones descritas, siendo más nocivas ante un patrón episódico (tipo CIA) que en uno de tipo continuado (Díaz-Granados y Graham, 2007). Un patrón de tipo episódico, además de exponer al organismo a los efectos agudos de la ingesta, lo enfrenta de forma repetida a episodios de retirada de la sustancia. Su reiteración provoca una escalada en los signos de retirada, lo que contribuye a alterar en mayor medida, a largo plazo, el equilibrio excitatorio-inhibitorio del cerebro (Fleming et al., 2012). Aunque todavía no se conocen en profundidad los mecanismos que subyacen a estas alteraciones, la evidencia acumulada en los estudios con modelos animales apunta a que el CIA afecta al SNC en múltiples niveles: produciendo neuroinflamación, muerte cerebral y desequilibrios en la neurogénesis y en los sistemas de neurotransmisión (Alfonso-Loeches y Guerri, 2011). En los próximos apartados se describirán con más detalle estas alteraciones, incluyendo las regiones neurales más vulnerables a estos efectos y las manifestaciones conductuales, cognitivas y afectivas derivadas.

1.4.2.2. Alteraciones comportamentales, cognitivas y afectivas

A nivel cognitivo y comportamental los estudios en modelos animales han identificado una amplia variedad de déficits derivados de la exposición a un patrón CIA durante la adolescencia, especialmente en tareas que dependen del funcionamiento ejecutivo, con base en el córtex prefrontal (Crews et al., 2007) y en tareas de memoria dependientes del hipocampo (White y Swartzwelder, 2005). Dentro de estos déficits, los efectos observados en animales mediante las distintas tareas experimentales son bastante específicos. Así, en tareas con baja demanda cognitiva (como el condicionamiento operante simple o la evitación pasiva, entre otros) no surgen diferencias entre los animales CIA y su grupo control (CN) (Popović et al., 2004; Risher et al., 2013). Sin embargo, estas sí se manifiestan ante el incremento de la demanda ejecutiva, especialmente al requerir de cierto grado de autocontrol y/o flexibilidad cognitiva (por ejemplo, tareas con cambio de *set*,

aprendizaje de inversión, extinción, etc.) (Coleman et al., 2011; Gass et al., 2014; Pascual et al., 2007). Del mismo modo, la exposición al CIA en los adolescentes también produce alteraciones en memoria espacial que no se dan en la misma medida en los adultos (White y Swartzwelder, 2005).

A nivel comportamental y afectivo, el CIA se ha asociado con mayor impulsividad y desinhibición y mayor preferencia por los riesgos (Boutros et al., 2015; Nasrallah et al., 2009). Además, se han encontrado incrementos en sintomatología depresiva (Briones y Woods, 2013; Ehlers et al., 2011; Slawecki et al., 2004) así como el desarrollo de ansiedad social durante la edad adulta, efecto que podría estar ligado en mayor medida al sexo masculino (Varlinskaya y Spear, 2015; Varlinskaya et al., 2014).

1.4.2.3. Alteraciones en los sistemas de neurotransmisión

La exposición al CIA durante la adolescencia parece incrementar la función dopaminérgica de neuronas que proyectan hacia el nAcc (Carlezon y Thomas, 2009). Este incremento en la función dopaminérgica no sólo sucede de forma aguda tras la exposición al CIA, sino que se han observado cambios a largo plazo en los niveles basales de dopamina extracelular (Philpot et al., 2009; Sahr et al., 2004). Estos hallazgos sugieren que la exposición repetida a un patrón CIA podría provocar un incremento en las experiencias de recompensa asociadas al alcohol, lo que a su vez conllevaría a una escalada en el consumo que persistiría durante la edad adulta (Pascual et al., 2009).

Respecto al sistema glutamatérgico, el CIA se ha asociado al bloqueo de receptores NMDA (efecto inhibitorio) en regiones como la corteza frontal y el hipocampo, efecto que se ha relacionado con alteraciones del aprendizaje y la memoria (Sircar y Sircar, 2006). Durante los periodos de abstinencia (una de las características definitorias del CIA) la liberación de los receptores NMDA desencadena un efecto de hiperexcitabilidad dando lugar a un fenómeno de excitotoxicidad glutamatérgica, produciendo muerte celular (Crews y Vetreno, 2014). La alteración de los receptores NMDA observada en

regiones como el CPF se ha asociado con el funcionamiento anómalo del mismo, pudiendo dar lugar a comportamientos impulsivos, alteración de la toma de decisiones y la pérdida de control sobre el consumo de alcohol, característica observada en los individuos con trastorno por uso de alcohol (Pascual et al., 2009)

La acetilcolina es un neurotransmisor excitatorio que se ha relacionado a nivel cognitivo con procesos de aprendizaje y memoria, y su presencia está disminuida en trastornos neurodegenerativos como el Parkinson y el Alzheimer (Schliebs y Arendt, 2006). Una consecuencia contrastada del CIA en estudios en roedores es la de un decremento, en el encéfalo, del número de neuronas que muestran actividad de la enzima acetilcolina transferasa, requerida para la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Este efecto, que es específico de la exposición al alcohol durante la adolescencia, parece persistir durante la edad adulta (Boutros et al., 2015; Coleman et al., 2011). Estos hallazgos sugieren que la exposición de los adolescentes al alcohol altera el funcionamiento colinérgico normal del encéfalo, fundamental para la plasticidad cortical y el aprendizaje.

1.4.2.4. Alteración de la neurogénesis y muerte celular

Como ya ha sido descrito, la adolescencia se asocia a una gran variedad de cambios neuroanatómicos, que incluyen tanto la reducción de cuerpos y conexiones neurales de algunas regiones del cerebro, hasta un incremento de la neurogénesis en áreas específicas como el hipocampo. Se ha observado que la exposición al alcohol durante la adolescencia interfiere de forma importante con estos cambios, reduciendo la neurogénesis y produciendo daños y muerte celular en regiones como el córtex frontal, la amígdala, el núcleo accumbens, el hipocampo o el cerebelo (Ehlers et al., 2013; Vetreno y Crews, 2015). Lo que pone de manifiesto la especial vulnerabilidad del cerebro adolescente es que estas alteraciones no se observaron en adultos ante una exposición al alcohol equivalente (Broadwater et al., 2014). De hecho, las consecuencias del CIA durante la edad adulta parecen manifestarse con una menor magnitud y en regiones diferentes del cerebro (Crews et al., 2000).

1.4.2.5. Neuroinflamación

En cuanto a la relación entre el CIA y la neuroinflamación, la exposición al alcohol parece producir incrementos a largo plazo en la expresión de múltiples genes neuroinmunológicos, implicados en la señalización de mecanismos proinflamatorios (Montesinos et al., 2015). Aunque este tipo de respuestas proinflamatorias tienen una función adaptativa, si se sostienen en el tiempo producen un estado de neuroinflamación perjudicial a largo plazo. Montesinos et al. (2015) observaron que, en ratas adolescentes, la exposición cerebral al etanol activa el receptor TLR-4, un componente del sistema inmune innato que juega un papel crítico en el inicio de respuestas inmunes por todo el organismo. Su activación promueve la expresión de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que se han relacionado con la reducción de la neurogénesis (Vetreno y Crews, 2015). En este sentido, se ha observado que en ratones desprovistos de estos receptores (TLR4-*knockout*), la exposición al CIA no causó las mismas consecuencias inflamatorias, cognitivas y comportamentales habitualmente asociadas a este patrón de consumo (Montesinos et al., 2016). La evidencia en torno a la relación entre el etanol y la neuroinflamación también se ha visto reforzada por estudios que recurrieron al uso de antiinflamatorios como la indometacina, que pudo prevenir la muerte neural y los déficits comportamentales previamente descritos en el CIA (Pascual et al., 2007).

Además, es importante señalar las diferencias ligadas al sexo/género en la respuesta inflamatoria provocada por el etanol. De forma reciente, Pascual et al. (2017) informaron de la posible mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos inflamatorios del consumo agudo de alcohol. Estos autores observaron que, con niveles de alcohol en sangre equivalentes, tanto en modelos humanos como en ratones adolescentes, las mujeres/hembras presentaron un mayor número de citoquinas y quimioquinas tanto a nivel plasmático como a nivel cerebral.

En conclusión, los modelos animales nos han permitido corroborar la hipótesis de que la exposición al alcohol durante la adolescencia produce una serie de alteraciones específicas diferentes a las observadas

en adultos. Además, han permitido confirmar que el patrón de consumo más habitual entre adolescentes humanos, el CIA, puede resultar especialmente pernicioso durante esta fase crítica del desarrollo. Finalmente, además de replicar muchas de las observaciones conductuales, cognitivas y afectivas observadas en los estudios en humanos (que se describirán en el próximo apartado), los modelos animales han aportado un conocimiento cada vez mayor de los múltiples mecanismos a través de los cuales el CIA altera el SNC.

1.5. CIA Y CEREBRO ADOLESCENTE: ESTUDIOS EN HUMANOS

Los datos obtenidos en los modelos animales pusieron de manifiesto la necesidad de examinar en la especie humana la influencia del CIA sobre el SNC de los adolescentes. Si bien los modelos animales son válidos y extrapolables a nuestra especie en muchos aspectos, no permiten un total control de variables específicas del ser humano. Es por ello que, desde hace más de una década, el número de estudios dedicados a explorar las consecuencias del consumo de alcohol en el cerebro de adolescentes y jóvenes es cada vez mayor.

Un importante foco de investigación lo han ocupado los estudios centrados en desentrañar las posibles anomalías neurocognitivas asociadas al patrón de CIA. En líneas generales estos estudios están detectando un perfil de alteraciones neurocognitivas tanto a nivel estructural como funcional, que se manifiestan tanto en estado de reposo como durante el desarrollo de diferentes tareas cognitivas y/o afectivas (para una revisión y meta-análisis ver Lees et al., 2019). La evidencia se ha ido acumulando gracias al empleo de técnicas neuropsicológicas, electrofisiológicas y de neuroimagen estructural y funcional. Con el objetivo de otorgar una visión de conjunto, todos estos hallazgos se describirán en los próximos apartados. Para ello, primero se perfilarán las principales hipótesis y modelos teóricos con los que se ha trabajado en los estudios en humanos. Seguidamente, se describirán las principales alteraciones estructurales y de conectividad funcional. Por último, se informará sobre las alteraciones neurocognitivas funcionales tanto en reposo como ante tareas específicas, enmarcándolas dentro de los modelos del procesamiento dual.

1.5.1. Hipótesis de trabajo y modelos teóricos

El estudio de las consecuencias neurocognitivas del CIA en adolescentes es relativamente reciente, remontándose gran parte de la investigación al respecto a las dos últimas décadas. A falta de modelos teóricos específicos y para poder dar cuenta de las alteraciones detectadas, las primeras investigaciones recurrieron a una extrapolación de los modelos del alcoholismo crónico (hipótesis del continuo). Posteriormente se incorporó el marco teórico de modelos que recurren a elementos como el de la reserva cognitiva, habituales en el estudio del envejecimiento y el daño cerebral (hipótesis compensatoria). En los últimos años, las investigaciones sobre el CIA han remarcado la necesidad de incluir, a lo aportado por estos modelos, aspectos de tipo motivacional y afectivos (Lannoy et al., 2014). Para ello, los modelos del procesamiento dual y del desequilibrio de sistemas tratan de dar cuenta de las interacciones indisolubles entre los aspectos más puramente cognitivos (control inhibitorio, memoria) y las pulsiones propias del sistema automático-afectivo (reactividad a los estímulos, búsqueda de sensaciones, motivaciones) en la regulación emocional, la toma de decisiones y la consecución de objetivos a corto, medio y/o largo plazo (Bechara, 2005; Casey et al., 2019; Wiers et al., 2007).

1.5.1.1. Hipótesis del continuo

El cuerpo de conocimientos en torno a los efectos del alcohol sobre el cerebro humano tiene su mayor recorrido en relación con la investigación de los trastornos derivados de su consumo patológico y/o crónico, como el trastorno por uso de alcohol (Bühler y Mann, 2011). Por ello, no es de extrañar que una de las hipótesis de partida a la hora de explorar las consecuencias del CIA en jóvenes y adolescentes tratase su estudio como una extrapolación del mismo fenómeno. De este modo, según lo que se conoce como la hipótesis del continuo, el CIA daría lugar a consecuencias equiparables a las del alcoholismo crónico, si bien la magnitud de las mismas sería mucho menor por encontrarse en su fase más temprana (Maurage et al., 2012). Bajo la lógica de esta hipótesis, se esperaría que las consecuencias del CIA afectasen en la misma dirección a estructuras cerebrales comprometidas en el

alcoholismo, por lo que las diferencias entre grupos de jóvenes CIA y de alcohólicos crónicos serían meramente cuantitativas. Por ello, se acogerán a esta hipótesis los autores que encuentran resultados que describan menores amplitudes o mayores latencias en componentes de PEs, menor actividad neural en estudios de resonancia magnética funcional, o incluso peor ejecución conductual en tareas relacionadas con procesos cognitivos alterados en el alcoholismo (como el control inhibitorio o la memoria).

1.5.1.2. Hipótesis compensatoria

Aunque parte de los hallazgos derivados de los primeros estudios sobre el CIA podían explicarse desde la hipótesis del continuo, pronto aparecerían resultados en la dirección opuesta a sus predicciones. La observación de mayores amplitudes de voltaje en componentes de PEs, el incremento de la señal BOLD (del inglés *blood oxygen level dependent contrast image*: imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre) o el reclutamiento de áreas cerebrales adicionales en estudios de IRMf pusieron de manifiesto que la explicación era más compleja. Además, se observó que en muchas de las tareas donde se registraba mayor actividad neural no se detectaban, sin embargo, diferencias en la ejecución conductual. Este patrón, observado previamente en estudios sobre envejecimiento neurocognitivo, ha sido explicado mediante la hipótesis compensatoria (Reuter-Lorenz y Cappell, 2008). En base a la misma, los sujetos CIA estarían recurriendo a un mayor número de recursos neurales (ya sea implicando regiones cerebrales adicionales o mayor actividad de las mismas) para poder ejecutar las tareas al mismo nivel que sus homólogos CNs.

Si bien es cierto que las predicciones de la hipótesis del continuo *versus* la hipótesis compensatoria apuntan a resultados opuestos, estas no son necesariamente excluyentes entre sí. Aunque las diferencias metodológicas entre estudios (en cuestiones como el tamaño muestral, la edad, el género o la historia de consumo, entre otras) dificultan la integración de sus resultados, se ha propuesto que en un primer momento, las alteraciones neurocognitivas derivadas del CIA podrían

ser compensadas con un mayor reclutamiento neural (hipótesis compensatoria), y que la persistencia en el consumo llevaría con el tiempo al fallo de estos mecanismos compensatorios, apareciendo disfunciones más similares a las observadas en el alcoholismo crónico (hipótesis del continuo).

1.5.1.3. Modelos duales

Los modelos del procesamiento dual se han utilizado tanto para explicar las alteraciones neurocognitivas derivadas del consumo de drogas como el alcohol, como para explicar la idiosincrasia neurocognitiva de una etapa del desarrollo como es la adolescencia. Como se verá a continuación, en ambos casos, aunque por causas muy diferentes, se produce un desequilibrio entre lo automático y lo deliberado, y en ambos casos (alcoholismo y adolescencia) el peso de los aspectos motivacionales es lo que suele inclinar la balanza.

Modelo del procesamiento dual en los trastornos por uso de alcohol: en el contexto de las adicciones (como es el caso del alcoholismo), los modelos del procesamiento dual apuntan fundamentalmente a la pérdida de voluntad de los individuos para resistir la tentación a la sustancia de abuso (Bechara, 2005). De forma específica, se ha señalado a una alteración en las habilidades de toma de decisiones, según la cual, el individuo con una adicción es incapaz de hacer elecciones que prioricen los beneficios a largo plazo si los resultados a corto plazo se relacionan con la sustancia de abuso. Estas habilidades, de acuerdo con los modelos del procesamiento dual, son el resultado del equilibrio entre dos sistemas diferenciables pero interrelacionados (Rochat et al., 2019). Por un lado, se encuentra el sistema reflexivo, responsable de producir respuestas deliberadas a través de la memoria y las funciones ejecutivas. Por otro, el sistema automático-afectivo, encargado de la evaluación a nivel emocional de los estímulos y de las respuestas de tipo apetitivo. El desequilibrio entre ambos sistemas se ha propuesto como la base para el establecimiento de los trastornos por abuso de alcohol y otras adicciones (Wiers et al., 2007).

Así, en el sujeto alcohólico se describiría, por un lado, la presencia de un sistema automático-afectivo hiperactivo, y por otro, un sistema reflexivo alterado y menos eficiente (Bechara, 2005). Como consecuencia de la hiperactivación del sistema automático-afectivo se produciría una exacerbación de las características motivacionales de los estímulos relacionados con la sustancia objeto de la adicción. Además, debido principalmente a los efectos neurotóxicos de la sustancia, el sujeto adicto se caracterizaría por un sistema reflexivo alterado, en el que habilidades fundamentales para el control de impulsos (como el control inhibitorio) se verían comprometidas. Como resultado, el individuo describiría una conducta en la que no solo existe mayor tendencia hacia la necesidad de consumo de la misma (mayor reactividad a estímulos alcohólicos y/o presencia de *craving*), sino de una incapacidad para controlar esa necesidad. La persistencia en la adicción daría lugar a un efecto de bola de nieve, en el que las características motivacionales del estímulo cobrarían cada vez más relevancia, mientras que los sistemas de control estarían cada vez más dañados, llevando a la perpetuación de la adicción (Noël et al., 2010).

Modelo del procesamiento dual de la adolescencia: del mismo modo que los modelos del procesamiento dual han sido ratificados en la investigación sobre los trastornos por uso de alcohol, estos modelos han sido propuestos como marco explicativo de las conductas de riesgo propias de la adolescencia (Shulman et al., 2016), e incluso a casuísticas específicas como la del CIA (Lannoy et al., 2014). Como se ha descrito en el apartado 1.3, la adolescencia se caracteriza por el retraso neuromadurativo entre el sistema reflexivo con respecto al sistema automático-afectivo. A esta demora entre sistemas se atribuyen los comportamientos típicamente descritos durante esta etapa del desarrollo, como una toma de decisiones impulsiva y comportamientos basados en la búsqueda de sensaciones y recompensas inmediatas (Crone et al., 2016). De esta forma, los modelos del procesamiento dual darían cuenta de la mayor incidencia estadística de las conductas de riesgo descritas en apartados anteriores, ya sea en torno al consumo de sustancias u otras como las agresiones, conducción temeraria o prácticas sexuales de riesgo (Degenhardt et al., 2013).

No será hasta bien entrada la edad adulta (durante la tercera década de vida) cuando se logre el equilibrio entre ambos sistemas (reflexivo y automático-afectivo), lo que coincide con la reducción de la prevalencia de las conductas de riesgo descritas durante adolescencia y con mayor capacidad para asumir las responsabilidades propias de la edad adulta (Winograd et al., 2012). Sin embargo, tal y como ya hemos descrito en los estudios animales (apartado 1.4.2), la mayor vulnerabilidad neural propia de la adolescencia puede hacer que precisamente el hecho de incurrir en conductas de riesgo como el consumo intensivo de alcohol trunquen el correcto neurodesarrollo del sistema reflexivo, y consecuentemente, que el desequilibrio de los dos sistemas se perpetúe (Lannoy et al., 2014). En resumidas cuentas, se pasaría de un modelo del procesamiento dual característico de la adolescencia a un modelo del procesamiento dual combinado con el de las adicciones, dando cuenta de que se ha descrito en los modelos animales como la persistencia en la edad adulta del fenotipo adolescente (apartado 1.4.2.1.).

Cabe resaltar que, aunque los modelos del procesamiento dual no han influido en la agenda de investigación sobre el CIA hasta hace apenas unos años (Lannoy et al., 2014), sí que pueden sin embargo englobar los conocimientos fruto de las investigaciones previas, que en líneas generales se han ocupado de desentrañar las alteraciones debidas al CIA propias del sistema reflexivo. De forma más escasa, algunos estudios han explorado características propias del sistema automático-afectivo. Sin embargo, no ha sido hasta los últimos años cuando se ha recalcado la necesidad de investigaciones que estudien ambos sistemas de forma conjunta (Lannoy et al., 2014). Al igual que ocurre en nuestro día a día, ambos sistemas son indisolubles y se influyen el uno al otro, al igual que nuestras decisiones se ven influenciadas por nuestras motivaciones (Rochat et al., 2019).

1.5.2. Estudios de neuroimagen estructural

El uso de la técnica de IRM y derivados de la misma como la ITD han permitido detectar la presencia de anomalías en diferentes medidas de la sustancia gris y sustancia blanca de los jóvenes que practican un

patrón de CIA. Es importante tener en cuenta que durante la adolescencia y primeros años de la edad adulta el cerebro todavía está experimentando importantes cambios estructurales y funcionales (ver apartado 1.3). Es por ello que la integración de los resultados de las diferentes investigaciones ha de hacerse con cautela, ya que variables como la edad o el género de los participantes de los distintos estudios pueden influir en características específicas que aluden a momentos diferentes del neurodesarrollo.

Sustancia gris: en líneas generales, los resultados de las diferentes investigaciones de IRM en jóvenes CIA informan de la presencia de anomalías en la sustancia gris en comparación con sus CNs, ya sea en mediciones como el grosor, la densidad o el volumen. Estas anomalías abarcan principalmente regiones prefrontales (como el CPFdl, el giro frontal medio -GFM-, el giro frontal inferior -GFI- y el CCA), regiones temporales y parietales específicas (como el giro temporal superior -GTS-, hipocampo, giro parietal posterior -GPP- y precúneo) y regiones subcorticales (como el estriado ventral, el putamen y el tálamo). Sin embargo, la dirección de los resultados de los distintos estudios parece mostrar ciertas inconsistencias, si bien estas pueden deberse a diferencias de tipo metodológico (diferentes edades de las muestras, criterios de inclusión/exclusión o posibles diferencias de género, entre otras).

Por un lado, en algunas investigaciones se informa de mayores volúmenes y grosores de sustancia gris en estructuras corticales (Doallo et al., 2014; Sousa et al., 2017) y subcorticales (Howell et al. 2013, Whelan et al., 2014). A nivel cortical, Doallo et al. (2014) describieron mayor volumen de sustancia gris en los jóvenes CIA (respecto a sus CNs) en regiones frontales, como el CCA y el CPFdl. Informaron, además, de la correlación directa entre estas mediciones estructurales con la cantidad y velocidad de consumo de alcohol y con el número de errores en una tarea de memoria de trabajo con alta carga de tipo ejecutivo. En esta misma línea, Sousa et al. (2017) encontraron que la densidad de la sustancia gris de los jóvenes CIA en el GFM izquierdo era mayor que la de los CNs. A su vez, esta medida mostró una correlación significativa con las subescalas de autocontrol de la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11). En cuanto a las regiones

subcorticales, se ha informado del incremento en el volumen de sustancia gris en el núcleo estriado ventral (Howell et al., 2013) y el putamen (Whelan et al., 2014) de los jóvenes CIA. Estas anomalías podrían estar manifestando la alteración del desarrollo normal en regiones que forman parte de los circuitos implicados en los procesos de autorregulación.

No obstante, en un importante número de investigaciones se ha asociado el patrón de CIA a menor volumen y grosor cortical (Heikkinen et al., 2017; Luciana et al., 2013; Mashhoon et al., 2014; Meda et al., 2018; Whelan et al., 2014). Luciana et al. (2013) observaron, mediante un diseño longitudinal (14-19 años), que los jóvenes CIA presentaban menor volumen del GFM con respecto a sus CNs. Lo interesante de este estudio es que previo al inicio del consumo de alcohol no se observaron diferencias estructurales entre ambos grupos. Otro estudio longitudinal a 10 años informó de menor volumen de sustancia gris de los jóvenes CIA en regiones como el CCA, el córtex orbitofrontal (COF), la corteza frontopolar, el GTS y la ínsula al final del seguimiento (Heikkinen et al., 2017). Consistente con estos datos, se ha informado en otros estudios de menor volumen de los jóvenes CIA en el GFM, el GFI y el CPFvm (Whelan et al., 2014) y el CCA y el córtex cingulado posterior (CCP) (Mashhoon et al., 2014). El menor grosor del CCA se ha relacionado con un mayor número de bebidas por ocasión en los últimos 3 meses (Mashhoon et al., 2014). Finalmente, también se han encontrado alteraciones del volumen hipocampal en relación con el CIA, de manera que aquellos sujetos que registraron mayor consumo de alcohol presentaron menor volumen de sustancia gris en esta estructura (Meda et al., 2018).

Uno de los motivos que podría dar lugar a incongruencias entre estudios en medidas como el grosor y volumen de sustancia gris es la posible presencia de diferencias de género asociadas a las mismas. Por ejemplo, Squeglia, Sorg et al. (2012) observaron que los hombres CIA (respecto a los hombres CN) presentaron menores grosores corticales de estructuras como el giro frontal orbital medial y el CCA. Sin embargo, en el caso de las mujeres CIA, estos autores informaron del mayor grosor cortical del polo frontal. En ambos casos, tanto el menor grosor cortical en hombres como el mayor grosor cortical en mujeres

mostraba correlación con una peor ejecución conductual en medidas de tipo atencional. En otra investigación, Kvamme et al. (2016) informaron de un patrón de resultados similares en el volumen de sustancia gris de hombres y mujeres que practicaban el CIA. Por un lado, los hombres con un patrón de CIA mostraron menores volúmenes en regiones frontales, temporales y subcorticales. De forma opuesta, en las mujeres con un patrón de CIA (respecto a sus CNs) se registraron mayores volúmenes en las mismas regiones. Los resultados de estos estudios, aunque puntuales, remarcan la necesidad de controlar las posibles diferencias de género en el estudio de las consecuencias neurocognitivas del CIA.

Sustancia blanca: como se ha descrito en el apartado 1.3.1., a lo largo del neurodesarrollo se produce una mejoría en la integridad de los tractos de sustancia blanca del cerebro, lo que se traduce en mayores niveles de anisotropía fraccional y menores niveles de difusividad. En líneas generales, los estudios de ITD han informado de menores niveles de anisotropía fraccional en los jóvenes CIA, lo que se ha interpretado como una alteración del proceso normal de mielinización de la sustancia blanca (Jacobus et al., 2009; Luciana et al., 2013; McQueen et al., 2009). De forma más específica, el estudio longitudinal de Luciana et al. (2013) al que se ha hecho referencia en el apartado anterior, informó de que, previo al inicio del consumo de alcohol, tampoco se dieron diferencias en la sustancia blanca entre jóvenes CIA y CNs. Una vez establecido el patrón de consumo, los jóvenes CIA presentaron menor anisotropía fraccional en el fascículo fronto-occipital inferior y en tractos que van del caudado dorsal izquierdo al tálamo. Consistente con estos resultados, se ha observado en otros estudios una menor anisotropía fraccional en diversos tractos de sustancia blanca, como el fascículo longitudinal superior e inferior, la corona radiada, el cuerpo calloso, o las cápsulas interna y externa, entre otras regiones (Jacobus et al., 2009; McQueen et al., 2009).

Sin embargo, no todos los estudios han descrito un decremento en las medidas de la integridad de sustancia blanca, ya que en algunos no se han encontrado diferencias a este nivel (aunque sí a nivel de conectividad funcional) entre los jóvenes CIA y sus CNs (Correas et al., 2016; Sousa et al., 2019). Incluso, de forma más puntual, se ha

informado de mayores valores de anisotropía fraccional en los sujetos CIA, si bien estos resultados podrían verse influenciados por cuestiones metodológicas como la falta de control de variables de consumo de otras sustancias o de comorbilidad psiquiátrica (Kashfi et al., 2017).

Finalmente, es importante recalcar la necesidad de explorar las posibles diferencias de género en las medidas de sustancia blanca en relación con el CIA. Prueba de ello es el estudio de Smith, Gierski et al. (2017) en el que observaron, mediante un diseño longitudinal, patrones relativamente diferentes en las medidas de anisotropía fraccional de hombres y mujeres. Así, mientras en los hombres CIA (respecto a los hombres CN) se observaron menores valores de anisotropía fraccional en varios segmentos del cuerpo calloso, en mujeres CIA (respecto a las mujeres CN) se registraron mayores valores de anisotropía fraccional en las mismas regiones. Los autores interpretaron los resultados como una vulnerabilidad incrementada de los hombres CIA, achacada a que en estos el desarrollo de la sustancia blanca se produce de forma más tardía que en las mujeres.

1.5.3. Estudios de conectividad funcional

Durante la adolescencia se produce una transformación sustancial en la CF del cerebro (ver el apartado 1.3.2). Las redes funcionales evolucionan de un patrón de conectividad local a uno distribuido, mejorando la comunicación dentro y entre de las principales redes funcionales (RND, RP, REC), lo que se refleja en un refinamiento progresivo de la eficiencia neural (los procesos cognitivos subyacentes se perfeccionan y el gasto metabólico disminuye). Aunque hasta la fecha han sido pocos los estudios que han explorado la influencia del CIA sobre los patrones de conectividad neural, los primeros datos apuntan a que esta forma de consumo podría estar alterando el correcto desarrollo de estas redes funcionales. Estas primeras investigaciones han estudiado principalmente la CF en reposo (esto es, mientras el sujeto no está realizando ninguna tarea) mediante técnicas como la IRMf (Arienzo et al., 2019; Crane et al., 2018; Herman et al., 2018; Morris et al., 2016), y la magnetoencefalografía (MEG) (Correas et al., 2015; Correas et al., 2016).

En los estudios de IRMf se informa, en líneas generales, de la menor CF en regiones corticales y subcorticales en el grupo CIA (respecto a los CNs) principalmente relacionadas con el control inhibitorio y la atención (Arienzo et al., 2019; Crane et al., 2018; Herman et al., 2019; Morris et al., 2016). De forma más concreta, Morris et al., (2016), mediante un diseño que incluía un grupo CIA, un grupo con trastorno por uso de alcohol y dos grupos CNs (equiparado a los otros dos grupos), informaron de una menor conectividad, tanto de los CIA como de los sujetos con abuso de alcohol (respecto a sus CNs) en regiones que forman parte del circuito fronto-estriado de control de respuestas (núcleo subtalámico, el estriado ventral y el CCA subgenual). Herman et al. (2019) encontraron reducciones en la conectividad entre el giro supramarginal derecho y otras regiones como la ínsula, el giro frontal superior (GFS) o la corteza opercular. Los autores interpretaron los resultados como una posible alteración en los procesos de atención automáticos que podrían anteceder a las dificultades habitualmente observadas en la inhibición de respuesta. Arienzo et al. (2019) compararon a jóvenes CIA con jóvenes con bajo consumo y observaron una menor conectividad del GFI con el hipocampo izquierdo, medida que a su vez obtuvo una correlación negativa con las variables de consumo de alcohol. Los autores interpretaron que la menor conectividad de estas regiones, implicadas en el control inhibitorio (GFI) y en procesos de memoria (hipocampo izquierdo), y su correlación con las medidas de consumo, podría ser indicativa de la mayor dificultad para inhibir pensamientos asociados al consumo de alcohol.

A su vez, también se han encontrado resultados de mayor CF en regiones implicadas en el procesamiento de recompensas y estímulos motivacionales (Arienzo et al., 2019; Sousa et al., 2019). Así, Sousa et al. (2019), observaron mayor conectividad dentro de la REC izquierda (con especial implicación del GFM) en jóvenes CIA respecto a sus CNs. Esta medida de conectividad a su vez correlacionó con la frecuencia de episodios de CIA en el último mes. Este dato es consistente con otros resultados tanto a nivel estructural (Sousa et al., 2017) como funcional, en tareas de control inhibitorio (ver apartado 1.5.4.), reforzando la evidencia de la presencia de alteraciones prefrontales en jóvenes CIA.

Finalmente, en el estudio de Arienzo et al. (2019) descrito anteriormente, los autores informaron de mayor CF en los jóvenes CIA entre el nAcc y el núcleo caudado con el COF y CCA. Además, la conectividad de estas regiones mostró una correlación directa con variables de consumo de alcohol, como el número de episodios de CIA. Este resultado pone de manifiesto la mayor conectividad de los circuitos de procesamiento de recompensa en jóvenes con un patrón de CIA.

Los estudios de conectividad mediante MEG también informan de anomalías de la CF en los jóvenes CIA con respecto a sus CNs, aportando evidencia de la alteración del proceso de desarrollo normotípico de adolescencia (Correas et al., 2015; Correas et al., 2016). Específicamente, Correas et al. (2015) observaron que los jóvenes CIA (18-19 años) presentaban un incremento en la conectividad en las bandas de frecuencia delta y beta de la red frontotemporal derecha, un incremento en theta en la red frontoparietal medial, y un decremento en alfa en la red frontotemporal izquierda. Además, los autores informaron de una correlación de la conectividad en la banda alfa con la concentración de alcohol en sangre estimada, de manera que a mayor concentración de alcohol estimada en el grupo CIA se registraron menores niveles de conectividad en la banda alfa. En un estudio posterior, Correas et al., (2016), combinaron las medidas de CF con medidas de conectividad estructural (ITD) utilizando un diseño de corte longitudinal. Aunque no encontraron diferencias entre grupos a nivel estructural en ninguna de las evaluaciones, sí se observaron alteraciones en los patrones de desarrollo de CF a lo largo del tiempo, poniendo de manifiesto la mayor sensibilidad de estas medidas (con respecto a las estructurales) en el estudio del CIA. Concretamente estos autores informaron de la alteración del desarrollo normotípico de la RND de los jóvenes CIA, por la cual este grupo mostraba un aumento de la conectividad entre evaluaciones, opuesto a lo observado en CNs.

1.5.4. El sistema reflexivo en jóvenes CIA

Hasta la fecha, gran parte de las investigaciones sobre las consecuencias neurocognitivas del CIA se han centrado en aquellas estructuras y procesos relacionados con el sistema reflexivo. Al partir

de la hipótesis del continuo, según la que se esperaba encontrar en los CIA alteraciones similares a las que presentaban los alcohólicos crónicos, estas investigaciones exploran principalmente anomalías puramente cognitivas relacionadas con las funciones ejecutivas y la memoria. Aunque en los últimos años se está produciendo un cambio de enfoque en las investigaciones que pone mayor énfasis en los aspectos motivacionales y afectivos, los estudios cognitivos han aportado información muy relevante sobre las consecuencias del CIA en jóvenes y adolescentes. A continuación, se describirán los principales hallazgos al respecto, obtenidos a través de estudios de corte neuropsicológico, de neuroimagen funcional y de electrofisiología.

1.5.4.1. Neuropsicología del sistema reflexivo

Uno de los primeros enfoques que se adoptó para explorar las consecuencias del CIA en humanos adolescentes fue el uso de pruebas neuropsicológicas, que permiten explorar, con relativa sencillez y bajo coste, el funcionamiento cognitivo y/o afectivo a nivel conductual para poderlo comparar así con su grupo normativo. En conjunto, estos estudios han permitido identificar alteraciones en el rendimiento de los jóvenes CIA en una amplia variedad de tareas, encontrándose los resultados más relevantes en torno a las funciones ejecutivas y la memoria verbal (Carbia et al., 2018). Lees et al. (2019), informaron, en un metaanálisis reciente, de la asociación del CIA con déficits significativos en funciones de tipo ejecutivo, relacionadas con la red frontoparietal, como la toma de decisiones y la inhibición, además de un incremento significativo de la velocidad de procesamiento.

Como ya se ha descrito (ver apartado 1.3.3.) las funciones ejecutivas suponen un complejo grupo de funciones fundamentales para el control de la conducta y la consecución de objetivos, que incluyen principalmente la memoria de trabajo, el control cognitivo y la flexibilidad cognitiva (Diamond, 2013). De la interacción de estas habilidades entre sí y con otros procesos como la memoria se derivan otras funciones complejas como la planificación, la memoria prospectiva y la toma de decisiones (de la que se hablará en el apartado 1.6.1, por englobar la interacción del sistema reflexivo y el automático-

afectivo). Como veremos a continuación, mediante el uso de pruebas neuropsicológicas se han encontrado alteraciones principalmente relacionadas con distintos aspectos del control inhibitorio, y de forma más puntual, en aspectos específicos en las demás funciones.

La memoria de trabajo ha sido uno de los procesos más explorados en los estudios neuropsicológicos sobre el CIA (Carbia et al., 2018). En general, no se han encontrado dificultades en los sujetos CIA en el mantenimiento de la información (Boelema et al., 2015; Hermens et al., 2013; Salas-Gómez et al., 2016; Squeglia, Pulido et al., 2012). En cuanto a la manipulación de la información, en líneas generales, no se encuentran déficits, salvo en el caso de tareas complejas que, por exceder los límites de almacenaje, requieren del uso de estrategias de tipo ejecutivo y monitorización de la información (Parada et al., 2012; Mota et al., 2013; Townshend y Duka, 2005).

El otro gran foco de investigación neuropsicológica del CIA ha explorado el control inhibitorio o procesos específicos englobados dentro del mismo como son la inhibición de respuesta, el control de la interferencia y el autocontrol.

La inhibición de respuesta se ha explorado principalmente a través de tareas como la *Go/NoGo* y la *Stop-Signal* (Grant y Chamberlain 2014). Un nivel alto de CIA se asoció con respuestas más rápidas y un peor ajuste tras los fallos (monitorización de respuesta) (Bø, Aker et al., 2016). Henges y Marczyński (2012) informaron que el número de días de CIA predijo el los fallos de inhibición en una tarea Go-NoGo con claves. Sin embargo, también existen estudios que no encontraron diferencias entre los grupos CIA y CN en los tiempos de reacción en este tipo de tareas (Sánchez-Roige et al., 2014; Moreno et al., 2012).

En cuanto al control de la interferencia (suprimir una respuesta bien establecida en favor de otra menos familiar) se estudia con tareas color-nombre como la tarea Stroop (Strauss et al., 2006). En su aplicación a la población de jóvenes CIA los resultados son poco consistentes: por un lado, algunos estudios informan de una peor ejecución en los sujetos CIA, bien por cometer un mayor número de errores (Winward, Hanson, et al., 2014) o bien por mostrar un enlentecimiento en los tiempos de respuesta de los ensayos con interferencia (Sanhueza et al., 2011). En

contraposición, estudios de otros autores no encontraron diferencias en la ejecución conductual de este tipo de tareas (Salas-Gómez et al., 2016; Squeglia, Pulido et al., 2012).

El autocontrol (relacionado con la capacidad para resistir tentaciones y no actuar precipitadamente) permite regular intencionadamente acciones y pensamientos (Diamond, 2013). Sánchez-Roige et al. (2014) observaron, en una tarea de demora de gratificaciones (en la que sujeto tiene que elegir entre recompensas pequeñas e inmediatas o grandes pero demoradas) que los sujetos CIA escogían con menos frecuencia que los CNs las recompensas demoradas. Estos mismos autores informaron de la mayor presencia de respuestas prematuras en los sujetos CIA. Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias en tareas similares (Banca et al., 2016; Moreno et al., 2012).

Respecto a la flexibilidad cognitiva, los estudios neuropsicológicos parecen apuntar alteraciones específicas relacionados con este proceso, como una ejecución más lenta de los CIA en pruebas como el *Trail Making Test* (Salas-Gómez et al., 2016; Windward, Bekman et al., 2014; Windward, Hanson et al., 2014). Sin embargo, otros aspectos parecen preservarse a nivel conductual, como la capacidad para formar reglas abstractas, integrar *feedback* y cambiar estas reglas (Parada et al., 2012) si bien estas pueden fallar cuando se introducen cambios en reglas asociadas a recompensas (Scaife y Duka, 2009).

La gran mayoría de los estudios que han evaluado las habilidades de planificación (con tareas como la torre de Hanoi o el Mapa del Zoo) no hallaron diferencias entre los sujetos CIA y sus CNs (Mota et al., 2013; Parada et al., 2012; Sanhueza et al., 2011; Squeglia, Sorg et al., 2012). De forma excepcional, Hartley et al. (2004), encontraron que los sujetos CIA empleaban mayor tiempo que los CNs antes de iniciar los movimientos de una tarea de planificación, aunque posteriormente ambos grupos completaban la tarea en el mismo número de pasos.

Aunque la memoria prospectiva ha sido poco estudiada en su relación con el CIA, los estudios al respecto se muestran consistentes, revelando que los jóvenes CIA tienen mayores dificultades que sus CNs a la hora de recuperar intenciones y acciones, tanto de forma espontánea

(cuando una clave o evento desencadena la recuperación de nuestra intención) como estratégica (autoiniciadas por uno mismo) (Heffernan et al., 2010; Winward, Hanson et al., 2014).

En cuanto a las investigaciones neuropsicológicas que han estudiado las consecuencias del CIA en relación con los procesos de memoria, estas se han enfocado principalmente en la memoria episódica verbal, y, en menor medida, en la memoria visoespacial (Carbia et al., 2018).

La memoria episódica verbal suele evaluarse mediante el uso del aprendizaje de listas de palabras o el recuerdo de historias. Cuando se evalúa la memoria con listas de palabras, los jóvenes CIA no presentan diferencias en el reconocimiento, pero si se encuentran déficits específicos relacionados aspectos ejecutivos de la memoria, como el uso de estrategias para agrupar la información o la mayor susceptibilidad a la interferencia (Winward, Bekman et al., 2014; Winward, Hanson et al., 2014; Sanhueza et al., 2011). En cuanto al aprendizaje de historias, el único estudio al respecto (Parada et al., 2012; y su seguimiento, Mota et al., 2013) ha informado de la presencia, en sujetos CIA, de dificultades tanto en el recuerdo inmediato como en el demorado (respecto al grupo CNs). Estas dificultades parecen mantenerse en el tiempo, observándose además que el abandono del patrón de CIA podría llevar a la recuperación en las mismas (Mota et al., 2013). Serían necesario replicar estos hallazgos para poder confirmar estos resultados.

Los estudios que evaluaron la memoria visoespacial en sujetos con CIA no informan, en líneas generales, de alteraciones en el recuerdo de material visual. Únicamente Murty et al. (2016) han descrito la presencia de dificultades en el recuerdo demorado, en tareas que, por su alto grado de interferencia, requieren de la participación del componente ejecutivo.

En conjunto, los estudios neuropsicológicos en jóvenes y adolescentes presentan evidencia consistente que relaciona el CIA con déficits a nivel de las funciones ejecutivas, especialmente con el control inhibitorio. Además, otros procesos como la flexibilidad cognitiva, la manipulación de la información, la memoria prospectiva y la toma de

decisiones (que se abordará en el apartado 1.6.1) parecen estar afectados, aunque se requieren más estudios al respecto. Por otro lado, funciones como la atención, las habilidades visoconstructivas o la planificación parecen no verse afectadas, al menos a nivel conductual, por esta forma de consumo (Carbia et al., 2018; Lees et al., 2019).

Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que gran parte de las investigaciones sobre el CIA se han hecho sobre población universitaria, altamente entrenada en el tipo de tareas empleadas y cuya reserva cognitiva es alta. Por ello, muchas de las pruebas se encuentran con un efecto techo en su ejecución mientras que en otros casos ciertos déficits podrían estar siendo compensados por la reserva cognitiva de los sujetos. Por ello, a los primeros estudios neuropsicológicos pronto le siguieron investigaciones centradas en medir la actividad cerebral asociada a tareas cognitivas específicas. Mediante técnicas como la electrofisiología o la resonancia magnética funcional se pudo apreciar que, de forma previa a la manifestación conductual de determinados déficits cognitivos podían observarse alteraciones de sus correlatos neurales.

1.5.4.2. Neuroimagen funcional del sistema reflexivo

Mediante el uso de IRM funcional se pueden evaluar los cambios en la señal de la imagen de contraste BOLD mientras se ejecuta una tarea determinada. En función del diseño experimental, este procedimiento nos permitirá observar con gran resolución espacial la actividad hemodinámica asociada a procesos cognitivos específicos. Siguiendo la línea de los hallazgos neuropsicológicos, los estudios por IRMf en adolescentes con un patrón de CIA han detectado anomalías en regiones relacionadas con las funciones ejecutivas (principalmente el control inhibitorio) y la memoria. En gran parte de los casos estas anomalías se detectaron en ausencia de diferencias conductuales, lo cual, en líneas generales, se ha interpretado como un mecanismo compensatorio. Se describirán en primer lugar las investigaciones en torno a las funciones ejecutivas (memoria de trabajo y control inhibitorio), seguidos de los hallazgos, más escasos, respecto a la memoria.

Con respecto a la memoria de trabajo, las investigaciones al respecto son todavía escasas. Estas apuntan a la presencia, en los CIA (respecto a los CNs) de anomalías en la activación neural (tanto a nivel verbal como visoespacial) en ausencia de diferencias conductuales, si bien se requiere de más estudios que repliquen estos resultados. Así, Squeglia et al. (2011), compararon sujetos CIA con CNs en una tarea de memoria de trabajo visoespacial, en la que se utilizaba una condición sin carga de memoria de trabajo (condición de vigilancia) como contraste. A nivel conductual, no se dieron diferencias entre grupos en la ejecución de la tarea. Sin embargo, la actividad neural resultante del contraste entre la condición con carga y sin carga de memoria de trabajo mostró menor activación en los sujetos CIA en el GFS el GFI derechos. Además, los autores informaron de una interacción significativa de la actividad neural con la variable sexo, encontrándose patrones de activación opuestos entre hombre y mujeres CIA. Así, mientras que los hombres CIA presentaban mayor activación que los no-CIA en regiones frontales y temporales, las mujeres CIA mostraron menor activación que en las mujeres no-CIA en las mismas regiones. En una investigación diferente, Campanella et al. (2013) recurrieron a un paradigma *n-back*, informando de mayor actividad en el área motora pre-suplementaria en el grupo CIA (respecto al no-CIA) en el contraste de alta carga (2 back) vs. baja carga (0 back), lo que reflejaría un mecanismo compensatorio al darse en ausencia de diferencias conductuales.

Al igual que en las investigaciones de corte neuropsicológico, en los estudios de neuroimagen sobre las consecuencias del CIA en jóvenes se ha priorizado el estudio del control inhibitorio, precisamente porque la alteración del mismo es un hecho cada vez más constatado en esta población (Lees et al., 2019). Por ello, son varios los estudios en los que, a través de la IRMf han explorado diferentes dimensiones del control inhibitorio, como el control de la interferencia (Molnar et al., 2018) o, de forma más destacada, la inhibición de respuesta, ya sea a estímulos neutros (Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2014) o, como veremos en el apartado del sistema afectivo-automático, a estímulos y contextos alcohólicos (Ames, Grenard et al., 2014; Campanella et al.,

2017) o a estímulos de tipo emocional (Cohen-Gilbert et al., 2017; Herman et al., 2019).

En lo que respecta a la inhibición de respuesta ante estímulos neutros, Wetherill et al. (2013) evaluaron, mediante una tarea Go/NoGo, a adolescentes que no consumían alcohol. A los 3-4 años realizaron un seguimiento, clasificando a los participantes en función de sus nuevos hábitos de consumo en CIA o en CNs. El corte longitudinal del estudio permitió identificar vulnerabilidades previas al uso de alcohol, y, además, detectar alteraciones en el neurodesarrollo derivadas de esta forma de consumo. Así, en la primera evaluación, previa al inicio del consumo, los sujetos CIA presentaron, en el contraste NoGo vs. Go, una menor actividad neural que sus CNs en regiones relacionadas con el control inhibitorio como el GFM y el giro parietal inferior (GPI) (que forman parte de la red frontoparietal de control ejecutivo). En la segunda evaluación, sin embargo, se dio una inversión del patrón de activación entre grupos, y en este caso se informó de mayor actividad BOLD de los CIA en las mismas regiones. Los autores interpretaron esta activación como un mecanismo compensatorio. En esta misma línea, Whelan et al. (2014), informaron de la presencia, en los jóvenes CIA, de mayor actividad neural en regiones asociadas a la inhibición de respuesta en una tarea Stop-Signal. Concretamente, durante los ensayos de inhibición exitosa mostraron mayor actividad en el precúneo y durante los errores en el giro postcentral izquierdo y el giro precentral izquierdo.

Finalmente, un estudio de IRMf evaluó la memoria en jóvenes CIA. Concretamente, Schweinsburg et al., (2010) bajo un diseño de IRMf, evaluaron a adolescentes CIA en una tarea de codificación de pares de palabras. Los CIA mostraron, en ausencia de diferencias conductuales, menor activación de regiones normalmente implicadas en los procesos de codificación (giro parahipocampal, precúneo) y mayor activación en regiones de la red frontoparietal, como el GFS, el córtex parietal posterior bilateral o el córtex cingulado. Estos resultados apuntan a un mecanismo compensatorio en el que mediante un mayor esfuerzo neural a nivel ejecutivo se compensan los déficits en la codificación.

1.5.4.3. Electrofisiología del sistema reflexivo

De forma similar a los estudios de IRMf, las investigaciones mediante electrofisiología, especialmente a través del análisis de componentes de potenciales evocados (PE), han permitido evaluar la posible presencia de anomalías neurales en los jóvenes CIA, incluso cuando estas no se manifestaron a nivel conductual. Hasta la fecha, los estudios que han explorado los efectos del CIA sobre el sistema reflexivo se han centrado en procesos atencionales, la memoria de trabajo, el control inhibitorio y en menor medida, la memoria declarativa.

Para el estudio de los procesos atencionales se ha recurrido principalmente al paradigma *oddball* visual. Durante el mismo se presentan una serie de estímulos repetitivos entre los cuales aparecerán, con menor frecuencia y de forma aleatoria estímulos novedosos. Aunque el diseño del paradigma es principalmente atencional, los distintos componentes de PEs estudiados en este tipo de tarea se han asociado a diferentes procesos, ya sean perceptivos (P100, N100, N170 o P200) a nivel más temprano, o atencionales (P3a, N2b) y atencional-decisional (P3b) en los componentes más tardíos. En su aplicación a la investigación sobre el CIA, Maurage et al. (2012) informaron de una alteración generalizada de los componentes de PEs asociados a la tarea *oddball*. En este estudio informaron tanto de incrementos en la latencia como de disminución de las amplitudes de los componentes de PEs (anomalías que se detectaron tanto en los componentes tempranos como en los más tardíos). Los autores interpretaron los resultados desde la hipótesis del continuo. Otros dos estudios de nuestro grupo de investigación recurrieron a este mismo paradigma, de forma transversal (Crego et al., 2012) y longitudinal (López-Caneda et al., 2013). En ambos casos se encontró un incremento de la amplitud del componente P3b en los jóvenes CIA (respecto al grupo CN), que, en el caso del estudio longitudinal, se exacerbaba tras mantener esta forma de consumo durante dos años. Los autores informaron, además, de la asociación entre la mayor amplitud del componente P3b con un mayor consumo de alcohol y una edad de inicio más temprana. Los resultados electrofisiológicos, que van en dirección opuesta a los de Maurage et

al., (2012) fueron interpretados como un mecanismo de compensación neural.

En cuanto a la memoria de trabajo, esta se ha evaluado a través de la tarea de ejecución continua de pares idénticos (Crego et al., 2009; Crego et al., 2010) y la tarea n-back (Park y Kim, 2018), y los resultados se muestran bastante consistentes. En la tarea de ejecución continua de pares idénticos, los participantes tienen que responder cuando dos estímulos iguales aparecen de forma consecutiva. Usando esta tarea, Crego et al. (2009) observaron, por un lado, que los sujetos CIA presentaban mayores amplitudes (respecto a los CNs) del componente N2 en la condición igual vs. diferente, y por otro, una ausencia de diferenciación en la amplitud de P3b entre ambas condiciones, que sí se dio en CNs. Al no observarse diferencias a nivel conductual en la ejecución de la tarea, los autores interpretaron la mayor amplitud de N2 como un mecanismo compensatorio, por el que los sujetos CIA requerían mayores recursos atencionales para ejecutar la misma. Por otro lado, la ausencia de diferenciación en P3b entre condiciones en el grupo CIA se atribuyó a una dificultad para diferenciar, a nivel electrofisiológico, entre estímulos relevantes e irrelevantes. Además, en el estudio de Crego et al. (2010), bajo el mismo paradigma experimental que Crego et al. (2009) se describió una menor amplitud del *Late Positive Component* (LPC) en los sujetos CIA, que se asoció a una hipoactivación del CPF anterior derecho. Los resultados se interpretaron como una posible anomalía en la memoria de trabajo a la hora de reconocer estímulos compatibles.

Park y Kim (2018), recurrieron a un paradigma 2-back espacial. En este, se presentaban secuencialmente patrones de 3x3 cuadrados en los que uno de ellos (aleatorio) aparecía coloreado en rojo. Cuando el cuadrado rojo de uno de los patrones se repetía dos ensayos más adelante, los participantes debían responder. No se dieron diferencias en la ejecución conductual de la tarea. De forma consistente con Crego et al. (2009), los sujetos CIA no presentaron diferencias en la amplitud de P3b entre ensayos congruentes e incongruentes (que sí se observaron en los CNs). En este caso, además, la amplitud de P3b fue mayor en los CIA que en los CNs en los ensayos congruentes. En conjunto, estos resultados parecen mostrar un mecanismo compensatorio, por el que los

sujetos CIA requieren un mayor esfuerzo neural al experimentar mayores dificultades a la hora de diferenciar estímulos relevantes e irrelevantes para la tarea.

Consistente con lo observado en los estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional, el control inhibitorio ha sido uno de los procesos cognitivos más estudiados en la investigación sobre el CIA mediante PEs. De forma específica, el proceso que ha sido más explorado es la inhibición de respuesta (esto es, la capacidad para inhibir una respuesta prepotente o automática de forma deliberada). Para ello se ha recurrido a paradigmas como la tarea Go/NoGo y la Stop-Signal. Además de permitirnos evaluar la capacidad para inhibir una respuesta (mediante P3-NoGo), la alta resolución temporal de los PEs evocados nos permite explorar componentes relacionados con la monitorización de la ejecución, ya sea ante una inhibición correcta (N2-NoGo) o ante los errores (mediante la *error related negativity* -ERN- y la *Error-positivity* -Pe-).

En un estudio longitudinal a dos años, López-Caneda et al. (2012) informaron, recurriendo a una tarea Go/NoGo, que los sujetos CIA presentaban, respecto a sus CNs, mayores amplitudes de los componentes P3-Go (tanto en la primera evaluación como en el seguimiento) y P3-NoGo (en el seguimiento). Este resultado se acompañaba de una mayor activación en el GFI en los CIA. Los resultados fueron interpretados desde la hipótesis compensatoria, mostrando además que con el mantenimiento del CIA a lo largo del tiempo no solo se mantenían las anomalías detectadas durante la primera evaluación (P3-Go), sino que emergían nuevas alteraciones (en P3-NoGo). Además, en otro estudio longitudinal de este grupo de investigación, López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2014), al poder incluir un grupo de sujetos que habían abandonado el CIA durante el seguimiento, observaron que estas anomalías eran, en cierta medida, reversibles, pues ya no se apreciaban diferencias significativas en los exconsumidores con respecto a los CNs.

Sin embargo, los resultados de estudios de otros grupos de investigación que exploraron la inhibición de respuesta no son del todo consistentes. En alguno de estos estudios, si bien no se informa de

anomalías en los componentes P3-Go y P3-NoGo, se detectaron alteraciones de otros componentes relacionados con la monitorización del conflicto, como N2-NoGo (Smith y Mattick, 2013) y del procesamiento de los errores, como Pe y ERN (Franken et al., 2017; Lannoy, D'Hondt et al., 2017). Estos resultados apuntarían a una dificultad de los sujetos CIA a la hora de supervisar y ajustar su rendimiento en la tarea, bien sea a la hora de detectar el conflicto entre ensayos o tras cometer un error. Sin embargo, no todos los resultados van en la misma dirección: Smith, Mattick et al. (2017), al explorar específicamente los componentes de PEs relacionados con los errores en una tarea Go/NoGo (modificada con el fin de registrar más errores), no encontraron diferencias significativas entre el grupo CIA y el grupo CN en los componentes ERN y Pe, aun cuando a nivel conductual los sujetos CIA habían cometido más errores. Si bien las incongruencias entre los diferentes estudios pueden deberse en parte a aspectos metodológicos, en todos ellos queda patente la alteración de diferentes aspectos de la inhibición de respuesta de los jóvenes CIA. Es por ello que se requieren más estudios para desentrañar que subprocesos y en qué medida estarían afectados por el CIA, y como evolucionarían en su interacción con la historia de consumo y el neurodesarrollo.

Además del uso de PEs, la inhibición de respuesta con tareas Go/NoGo en CIA ha sido abordada de forma puntual mediante otras medidas electrofisiológicas, como las oscilaciones evocadas (Holcomb et al., 2019; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2017) o a través del uso de la MEG (Correas et al., 2019). Así, López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2017), detectaron, en los CIA (respecto a sus CNs), menor respuesta oscilatoria en las bandas de frecuencia delta y theta tanto de la condición Go como de la NoGo. Este resultado fue registrado en ausencia de diferencias entre grupos en el análisis de PEs. Los autores interpretaron los resultados en línea con la hipótesis del continuo, al encontrar un patrón de alteraciones de las oscilaciones ligadas a la inhibición motora similar al observado en alcohólicos crónicos. De forma consistente, Holcomb et al. (2019) informaron de menor actividad en la banda theta durante los ensayos NoGo en los jóvenes CIA (respecto a sus CNs), resultado que mostró correlación con el número de episodios de consumo intensivo. Además, los jóvenes CIA

mostraron una disminución general en la banda beta en fases tempranas del procesamiento. Los autores interpretaron este resultado como un déficit a la hora de preparar la inhibición de una respuesta motora.

Por otro lado, recurriendo a la MEG, Correas et al. (2019), examinaron la actividad oscilatoria de la banda theta y la CF de jóvenes CIA (frente a sus CNs) durante una tarea Go/NoGo equiprobable. Los autores destacaron la importancia del GFI derecho en la detección de estímulos, toma de decisiones y monitorización de la respuesta (al mostrar la mayor actividad theta evocada y correlacionar con las puntuaciones de ejecución de la tarea). También observaron que los CIA mostraron menor actividad theta evocada que los CNs en el GFI derecho. Además, los CIA (respecto a los CNs) mostraron una menor conectividad en la red prefrontal durante la asignación de recursos atencionales y la selección y ejecución de respuestas. Esta menor sincronía en la banda theta en los CIA se asoció con distintas medidas relacionadas con la historia e intensidad del consumo de alcohol.

Por último, respecto a la memoria y su relación con el CIA, las investigaciones de corte electrofisiológico han sido más escasas. Folgueira-Ares et al. (2017), exploraron la memoria declarativa a través de una tarea de asociación caras-nombres. Mediante el efecto diferencia de memoria (Dm) evaluaron la capacidad de codificación al comparar ensayos de recuperación satisfactoria e insatisfactoria. A nivel de PEs, este efecto se manifiesta mediante mayor amplitud de los ensayos recordados respecto a los olvidados en un componente tardío positivo. En el caso de los sujetos CIA no se observó esta diferencia (que si se obtuvo en el grupo CN). Los autores interpretaron esta anomalía como una alteración del proceso de codificación en los sujetos CIA que podría aparecer antes de darse manifestaciones a nivel conductual. En otro estudio, Smith, De Blasio et al. (2017) evaluaron los procesos de codificación y recuperación empleando una versión modificada del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey. Los autores informaron del mayor olvido de palabras (tras 20 minutos) en los jóvenes CIA (respecto a los CNs). Por otro lado, aunque no observaron diferencias conductuales en la prueba de reconocimiento, los jóvenes CIA mostraron mayor amplitud que los CNs en el componente P540, lo que fue interpretado como un mecanismo compensatorio.

1.5.5. El sistema automático-afectivo en jóvenes CIA

Si bien gran parte de la investigación se ha centrado en los aspectos puramente cognitivos del procesamiento neural de los jóvenes CIA, de forma más puntual algunos estudios han explorado aspectos de tipo emocional y motivacional en esta población. En base a los modelos del procesamiento dual de la adolescencia (Shulman et al., 2016) y también como extrapolación de los modelos del procesamiento dual las adicciones (Bechara, 2005), estos estudios parten de la hipótesis de una hiperactivación de los sistemas de recompensa y mayor reactividad ante estímulos emocionales. Al ser estudiados con respecto al consumo intensivo de alcohol, la reactividad ante estímulos relacionados con el alcohol cobra un especial interés.

1.5.5.1. Procesamiento de estímulos afectivos

Hasta la fecha han sido varios los estudios que han detectado anomalías de tipo electrofisiológico en el procesamiento de estímulos con contenido emocional en jóvenes CIA, ya sea en modalidad visual (Banz y Davalos, 2017; Huang, Holcomb et al., 2018; Zhang et al., 2017), auditiva (Maurage et al., 2009), o en la integración de ambas modalidades (Lannoy, D'Hondt et al., 2018).

En la modalidad visual, Banz y Davalos (2017) informaron de mayor amplitud de los sujetos CIA (respecto a sus CNs) en el componente P2 (de tipo atencional) al procesar imágenes de tipo afectivo (tanto positivo como negativo) provenientes del *International Affective Picture System* (IAPS). Sin embargo, ante las imágenes neutras no se detectaron diferencias entre grupos. Los autores interpretaron que los sujetos CIA asignaron mayores recursos atencionales para procesar los estímulos de tipo afectivo. En esta misma línea, Huang Holcomb et al. (2018) recurrieron a imágenes del IAPS (neutras, positivas, negativas y eróticas) para examinar, mediante EEG, la dinámica oscilatoria en tiempo-frecuencia asociada al procesamiento de las imágenes. Los resultados mostraron que el grupo CIA presentaba una menor responsividad en la banda de frecuencia theta (4-7Hz) ante las imágenes positivas y negativas. Por último, Zhang et al. (2017)

exploraron, mediante una tarea de memoria de trabajo, el procesamiento de expresiones faciales en jóvenes CIA. En ausencia de diferencias entre CIAs y CNs a nivel conductual y en los componentes relacionados con la memoria de trabajo, los autores informaron, sin embargo, de anomalías en las latencias de componentes perceptivos como P1 y N170 (especializado en el procesamiento de caras) en el grupo CIA.

En la modalidad auditiva, Maurage et al. (2009) estudiaron, mediante un test-retest a 9 meses, el procesamiento de estímulos semánticamente neutros pero enunciados con diferente prosodia (alegría o enfado). En la primera evaluación todos los sujetos eran equivalentes en cuanto al consumo de alcohol (que era mínimo), y los grupos experimentales (CIA, CNs) fueron formados en base a los consumos registrados durante la segunda evaluación. Si bien no se encontraron diferencias en los PEs previas al inicio del consumo tipo CIA, durante la segunda evaluación los jóvenes CIA mostraron, en comparación con los CNs, una demora en las latencias de los componentes evaluados (P1, N2 y P3b), en ausencia de diferencias conductuales. Los autores lo interpretaron como la mayor dificultad para los jóvenes CIA a la hora de procesar estímulos afectivos.

Finalmente, Lannoy, D'Hondt al. (2018), examinaron el procesamiento de estímulos afectivos (de alegría o enfado) en modalidad auditiva y visual, por separado, o presentados simultáneamente (de forma congruente o incongruente). A nivel conductual, tanto los sujetos CIA como los CNs presentaron el mismo nivel de ejecución. Sin embargo, los sujetos CIA, respecto a los CNs, mostraron una demora en la latencia de N1 al procesar estímulos auditivos de enfado, y mayor amplitud de P3b cuando ambos tipos de estímulo (auditivo y visual) se presentaban simultáneamente, independientemente de si el contenido emocional era congruente o incongruente. Este resultado fue interpretado en términos de la hipótesis compensatoria.

En lo que se refiere a las investigaciones de IRMf en el procesamiento de estímulos afectivos, estos se han centrado en el estudio del contenido emocional de voces o expresiones faciales. Maurage et al., (2013) evaluaron la categorización de voces con

contenido emocional (enfado o miedo) en jóvenes CIA y no CIA. A nivel conductual los jóvenes CIA tuvieron un menor número de aciertos a la hora de distinguir una voz enfadada de una temerosa. Los jóvenes CIA (respecto a los CNs) presentaron además una menor activación del GTS acompañada de mayor activación del GFM derecho. La actividad del GTS mostró una correlación negativa con el número de errores (a más activación menos errores). Estos resultados fueron interpretados en términos de un mecanismo compensatorio en los jóvenes CIA, dado que recurrieron a regiones frontales para compensar los déficits a nivel del GTS. Por otro lado, Whelan et al. (2014) en una tarea de procesamiento de expresiones faciales emocionales, observaron que los jóvenes CIA (respecto a los CNs) presentaron menor actividad del GFI izquierdo acompañado de mayor actividad neural en el CPFvm. Estas anomalías se interpretaron en relación con la alteración de los mecanismos de regulación emocional de los jóvenes CIA (Casey et al., 2019).

1.5.5.2. Reactividad ante estímulos alcohólicos

Partiendo de las investigaciones sobre los trastornos adictivos, en las que se ha descrito una mayor reactividad ante los estímulos relacionados con la adicción (por ejemplo, el alcohol) debido a su mayor valor motivacional (Koob y Volkow, 2016), algunos trabajos han explorado la reactividad a los estímulos alcohólicos en jóvenes CIA.

En el trabajo de Banz y Davalos (2017), descrito en el apartado anterior, los autores informaron, además de la mayor amplitud del componente P2 ante los estímulos positivos y negativos en los jóvenes CIA (respecto a sus CNs), un patrón similar del mismo componente cuando los estímulos eran de tipo alcohólico (a los que por tanto los sujetos CIA parecían asignar también mayores recursos atencionales).

Ames, Grenard et al. (2014), en un estudio de IRMf evaluaron la ejecución de una Tarea de Asociación Implícita en jóvenes CIA y no-CIA, mediante la que exploraron las bases neurales de los procesos de asociación implícita de palabras relacionadas con el alcohol (vs. palabras de la categoría mamífero) y un atributo (neutro o positivo). Se definieron ensayos compatibles (alcohol + positivo, mamífero + neutro)

e incompatibles (alcohol + neutro, mamífero + positivo). A nivel conductual los CIA presentaron más asociaciones implícitas positivas hacia el alcohol que los CNs. A nivel de neuroimagen, los jóvenes CIA mostraron menor activación que los CNs en el COF izquierdo en todos los ensayos. Además, al contrastar ensayos compatibles con incompatibles, los CIA presentaron mayor activación de la ínsula en los ensayos con contenido alcohólico, lo que se interpretó como una respuesta de *craving* ante la exposición a palabras relacionadas con el alcohol.

En un diseño longitudinal, Brumback et al. (2015), evaluaron a adolescentes CIA y CNs mediante una tarea en la que se les presentaban estímulos alcohólicos y no alcohólicos y las mismas imágenes distorsionadas como categorías de control. Ante los cuatro tipos de imágenes los sujetos tenían que indicar si les gustaban, no les gustaban o les resultaban neutrales. Tras la primera evaluación, todos los sujetos fueron monitorizados para garantizar su abstinencia durante un mes, momento en el que fueron de evaluados de nuevo. A nivel conductual, durante la primera evaluación, el grupo CIA clasificó como apetecibles mayor número de imágenes alcohólicas que el grupo CN. A nivel neural, ante los estímulos alcohólicos, el grupo CIA presentó mayor activación que el grupo CN en regiones como el CCA, el estriado dorsal, el cerebelo y el giro parahipocampal izquierdo. En la segunda evaluación, tras un mes de abstinencia, tanto las diferencias conductuales como las neurales desaparecieron, lo que puso de manifiesto la reversibilidad de algunas de las anomalías asociadas al CIA.

En resumen, los estudios de electroencefalografía y neuroimagen funcional parecen haber identificado anomalías en el procesamiento de estímulos de tipo afectivo y motivacional (relacionados con el alcohol) en los jóvenes CIA. Si bien la disparidad en los resultados y las diferencias metodológicas entre estudios no permiten llegar a una conclusión clara, parece que los jóvenes CIA podrían estar asignando más recursos neurales a la hora de procesar este tipo de estímulos. En algunos casos, esta mayor asignación de recursos se ha interpretado como un mecanismo compensatorio que trata de sobreponerse a la mayor dificultad a la hora de procesar los estímulos de tipo afectivo, si

bien esto también podría deberse a la hiperreactividad ante este tipo de estímulos.

1.5.6. Interacción entre los sistemas reflexivo y automático-afectivo en jóvenes CIA

Siguiendo los modelos del procesamiento dual y de equilibrio entre sistemas (Casey et al., 2019; Wiers et al., 2007), tanto el sistema reflexivo como el automático-afectivo se encuentran altamente interrelacionados, formando un continuo de procesos que interactúan durante la toma de decisiones y la regulación emocional (Rochat et al., 2019). A nivel experimental los modelos del procesamiento dual suponen un heurístico que facilita la posibilidad de diseñar paradigmas que permitan desentrañar las interacciones de los múltiples componentes integrados en ambos sistemas (reflexivo y automático-afectivo). En el caso del estudio del CIA en adolescentes y jóvenes, han sido varios los estudios que han abordado esta interacción evaluando directamente el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, se sabe mucho menos de cómo se ven influenciados procesos específicos del sistema reflexivo por aspectos afectivos y/o motivacionales. Dado el cuerpo de conocimientos acumulado en cada uno de los sistemas por separado (descrito en los apartados anteriores), una de las principales cuestiones a desentrañar actualmente es la de cómo influyen las características motivacionales de la sustancia de abuso (en este caso el alcohol) sobre procesos de control cognitivo, como la inhibición de respuesta (Lannoy et al., 2014).

1.5.6.1. Toma de decisiones

La toma de decisiones hace referencia a una habilidad compleja que permite evaluar y elegir entre los resultados a corto y largo plazo de dos o más pensamientos o acciones que compiten (van Den Bos et al., 2013). Esta habilidad, fundamental en el día a día de las personas, es el resultado de la interacción entre los sistemas afectivos y reflexivos (Bechara, 2005). Para su estudio se recurre a tareas como el *Iowa Gambling Task* (IGT) que permiten evaluar la capacidad para

hacer elecciones bajo condiciones ambiguas, en la que los participantes desconocen la probabilidad de obtener ganancias o pérdidas (Bechara et al., 2001).

A nivel neuropsicológico han sido varios los estudios que han evaluado la toma de decisiones en jóvenes CIA, sin embargo, la disparidad en los resultados obtenidos entre los distintos estudios no permite llegar a una conclusión clara. En algunos estudios, se ha informado de una toma de decisiones menos ventajosa en los jóvenes CIA en el IGT (respecto a CNs abstemios o bebedores ocasionales) (Xiao et al., 2009; Yoo y Kim, 2016), bien relacionándolas con la mayor impulsividad a la hora de hacer elecciones (Moreno et al., 2012) o bien debido a una hipersensibilidad a las recompensas (Johnson et al., 2008). En otros estudios, como en el de Bø, Billieux et al., (2016) no se encontraron diferencias CIA-CNs en la ejecución del IGT, al igual que Carbia et al. (2017), que, en un seguimiento a cuatro años, tampoco encontraron diferencias en el IGT entre sujetos CIA y sus CNs.

En lo que se refiere a la neuroimagen, en la última década han sido varios los estudios de IRMf que han explorado los patrones de activación neural de los jóvenes CIA durante la toma de decisiones, y se han observado anomalías tanto en estructuras del sistema reflexivo como del sistema automático-afectivo. Cservenka et al. (2015) y Jones et al. (2016), recurriendo a un diseño longitudinal, estudiaron la toma de decisiones por medio de la tarea de la Rueda de la Fortuna, en la que los participantes hacen elecciones más o menos arriesgadas para obtener ganancias. En ambos estudios evaluaron a muestras de adolescentes en dos ocasiones, una primera con edades entre los 12 y 16 años, sin haberse iniciado en el consumo de alcohol, y posteriormente con 16 años. Los participantes fueron clasificados en función de los patrones de consumo establecidos en esta segunda evaluación. En el primer estudio, Cservenka et al. (2015), al analizar la anticipación de recompensas y la asunción de riesgos, no observaron vulnerabilidades previas al consumo, si bien durante la segunda evaluación se registró una menor actividad del cerebelo izquierdo en los sujetos CIA en los ensayos de recompensa. En el segundo estudio, Jones et al. (2016) exploraron la actividad neural asociada a la fase de selección en la toma de decisiones seguras vs. arriesgadas. En este caso

sí que encontraron, a nivel neural, diferencias entre grupos tanto antes del inicio del consumo como en el seguimiento. Específicamente los sujetos CIA presentaron menor actividad de regiones frontoparietales (asociadas al control cognitivo y a procesos atencionales) previas al inicio del consumo. Además, durante el seguimiento, se registró en sujetos CIA una menor actividad del núcleo estriado dorsal (relacionado con la selección de riesgos).

Otros estudios analizaron diversos aspectos de la toma de decisiones mediante diseños transversales. Xiao et al. (2013) recurrieron al IGT para investigar la toma de decisiones en un diseño de IRMf en jóvenes CIA. Los resultados mostraron que los sujetos CIA tuvieron peor ejecución que los CNs en la tarea, lo que se acompañó de mayor activación en la ínsula (bilateral) y en la amígdala izquierda. Worbe et al. (2014) exploraron la toma de decisiones en jóvenes CIA con una tarea de anticipación de riesgos. A nivel conductual, los jóvenes CIA registraron mayor número elecciones arriesgadas que los no-CIA, si bien las diferencias entre grupos desaparecían cuando se les daba información explícita sobre las probabilidades de sufrir pérdidas. A nivel de neuroimagen, durante los ensayos de pérdida, los sujetos CIA mostraron mayor actividad neural en regiones como el giro parietal superior (GPS), el COF y el CPFdl (implicadas en el procesamiento del riesgo). Crane et al. (2017) evaluaron la actividad neural de la recepción de recompensas en una tarea de toma de decisiones. Los resultados de IRMf mostraron que los sujetos CIA, frente a los no-CIA, mostraban, al recibir recompensas, mayor actividad en el núcleo accumbens. Además, mediante el análisis de CF, se encontró que los CIA mostraron menor conectividad entre en núcleo accumbens y el CCA dorsal, que a su vez correlacionó de forma negativa con el número total de bebidas consumidas en el último mes. Estos resultados ponen de manifiesto alteraciones en el procesamiento de recompensas durante la toma de decisiones, que parecen apuntar a una mayor activación a los mecanismos de recompensa y una menor comunicación con regiones implicadas en el control de las respuestas implicadas en las mismas.

1.6. ELECTROFISIOLOGÍA DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL CONTROL INHIBITORIO Y ESTÍMULOS CON CONTENIDO MOTIVACIONAL RELACIONADO CON EL ALCOHOL EN JÓVENES CIA

Uno de los ámbitos de interacción entre los sistemas reflexivo y afectivo que resulta de gran interés para la investigación sobre el CIA en jóvenes es el relativo al control inhibitorio ante estímulos con contenido motivacional asociado al alcohol. Como ya ha sido expuesto previamente (apartado 1.5.1.3), el desequilibrio entre los dos sistemas se postula como la explicación de las conductas de riesgo en la adolescencia (Shulman et al., 2016) y de las conductas de abuso de sustancias (Bechara, 2005). Del mismo modo, como hemos visto en los apartados anteriores, son varios los estudios que indican que los jóvenes CIA podrían presentar una hiperreactividad a los estímulos afectivos. A esto se unen las alteraciones detectadas en los procesos inhibitorios, particularmente en la inhibición de respuesta. Es por ello que una de las principales cuestiones abiertas en la investigación del CIA en los últimos años es la de desentrañar la influencia del procesamiento de estímulos motivacionales (especialmente relacionados con el alcohol) con respecto a un proceso ejecutivo fundamental para la regulación de la conducta, la inhibición de respuesta.

1.6.1. Estudios de control inhibitorio con claves alcohólicas en jóvenes CIA

El hecho de añadir estímulos motivacionalmente prominentes en paradigmas que estudian la inhibición de respuesta, como la tarea Go/NoGo (tanto como señales Go como NoGo, como clave, o bien como fondo de una Go/NoGo motivacionalmente neutra) ha proporcionado una estrategia para explorar de forma conjunta los dos sistemas propuestos por los modelos del procesamiento dual en relación con el CIA.

A nivel comportamental, Lannoy, Maurage et al. (2018), recurrieron a una tarea Go/NoGo con fotografías de bebidas alcohólicas, fotografías neutras y fotografías de bebidas no alcohólicas como estímulos Go y NoGo. Para incrementar la dificultad a nivel inhibitorio, se redujo el tiempo disponible para responder. En este

estudio, los sujetos CIA (respecto a los CNs) mostraron peores habilidades de monitorización de la ejecución. Específicamente, los CIA mostraron dificultades a la hora de ajustar su ejecución tras los errores, especialmente cuando estos se relacionaban con claves de contenido alcohólico. En otra investigación, al comparar la ejecución entre dos tareas Go/NoGo, una neutra y otra con estímulos de tipo alcohólico, los CIA (en comparación con individuos no CIA), mostraron déficits en la inhibición de respuesta específicos a las fotografías cuyo contenido era de tipo alcohólico (Czapla et al., 2015).

A nivel electrofisiológico, un estudio de Watson et al. (2016) con un diseño experimental muy similar al de Czapla et al. (2015), mostró que los participantes que informaron de mayor número de borracheras (comparados con los que se había emborrachado con menor frecuencia) presentaron mayor amplitud del componente N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos alcohólicos. En otro estudio, en el que se utilizaron imágenes alcohólicas y neutras como fondo en una tarea Go/NoGo de letras, los CIA mostraron un retraso en la latencia de P3-NoGo, junto con un mayor número de errores de comisión en las imágenes alcohólicas con respecto a las neutras (Petit, Kornreich, Noël et al., 2012). Además, en otra tarea Go/NoGo de bebidas, cuando los sujetos CIA tenían que inhibir una respuesta a imágenes de alcohol (en comparación con imágenes neutras), se encontró una reducción en las amplitudes de N2-NoGo. Estas alteraciones no se presentaron cuando ante la misma tarea, las instrucciones se cambiaron a distinguir entre imágenes de bebidas con gas o sin gas (Lannoy, Dormal et al., 2018). Sin embargo, en sujetos con baja sensibilidad al alcohol (con un patrón de consumo similar al CIA) que completaron una tarea Go/NoGo con imágenes alcohólicas y no alcohólicas, las amplitudes de N2-NoGo y P3-NoGo fueron mayores en los ensayos NoGo alcohólicos (Fleming y Bartholow, 2014).

En un estudio de IRMf (Ames, Wong et al., 2014) se utilizó una versión con estímulos alcohólicos vs. no alcohólicos de la tarea Go/NoGo en jóvenes con un patrón CIA moderado y extremo. Los CIA con un patrón más intensivo mostraron mayor activación durante los ensayos NoGo para las imágenes con alcohol en el córtex prefrontal dorsolateral derecho, el CCA y córtex cingulado medio (CCM) y la

ínsula anterior derecha. Según los autores de este estudio, los sujetos con un patrón CIA más extremo presentaron un sesgo atencional hacia las imágenes alcohólicas (debido a un incremento en su valor motivacional), y, en consecuencia, estos necesitaron reclutar más recursos neurales para detener una respuesta predominante. Estos resultados fueron muy similares a los hallados por un estudio reciente de nuestro grupo de investigación, con una tarea similar (Suárez-Suárez et al., 2020).

En conclusión, los hallazgos obtenidos a través de tareas Go/NoGo con estímulos alcohólicos sugieren que los jóvenes CIA podrían presentar alteraciones neurocognitivas relacionadas con la inhibición de una respuesta predominante, que a su vez podría estar siendo modulada por el valor motivacional del estímulo (como sería el caso de una imagen de una bebida alcohólica). Sin embargo, estos estudios apuntan a diferentes anomalías en los procesos implicados en la tarea Go/NoGo (ya sea la monitorización del conflicto o la evaluación/cierre de la respuesta inhibitoria). Aunque la afectación de diferentes subprocesos del control inhibitorio no es incompatible, la dirección de los hallazgos no es del todo consistente. Así, mientras que alguno de los estudios descritos no ha encontrado diferencias de grupo (CIA vs. CN) a nivel comportamental, otros si detectaron este tipo de diferencias (Czapla et al., 2015; Petit, Kornreich, Noël et al., 2012). A nivel neural, son varios los trabajos que detectaron mayores activaciones en la IRMf (Ames, Wong et al., 2014; Suárez-Suárez et al., 2020) o de la amplitud de componentes de PEs como N2-NoGo en los sujetos CIA (Fleming y Bartholow, 2014). Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias de amplitud en N2-NoGo (Petit, Kornreich, Noël et al., 2012) o incluso registraron menor amplitud en los CIA (Lannoy, Dormal et al., 2018). En todos los casos revisados, los autores hacen hincapié en la necesidad de réplica y profundización en los resultados obtenidos.

Finalmente, la inclusión de estímulos relacionados con el alcohol en paradigmas atencionales (Shin et al., 2010; Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012) muestra que un patrón de consumo repetido de alcohol puede llevar a que estos estímulos adquieran valor apetitivo condicionado, lo que involucraría a los sistemas motivacionales. De

hecho, en alguno de estos estudios se ha observado un sesgo atencional temprano a las imágenes alcohólicas en sujetos CIA, manifestado a través de un incremento en la amplitud del componente P1 (Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012).



2. OBJETIVOS DE LA TESIS

El objetivo principal de esta tesis es el de valorar, desde una perspectiva electrofisiológica, la presencia de posibles anomalías en los procesos de inhibición de respuesta y su interacción con el procesamiento de estímulos asociados al alcohol en jóvenes consumidores intensivos de esta sustancia. De este se derivan otros objetivos específicos:

1. Determinar si el patrón CIA en estudiantes universitarios se asocia a anomalías electrofisiológicas de PEs durante la realización de una tarea (Go/NoGo) de inhibición de respuesta.
2. Determinar si el contenido motivacional de los estímulos relacionados con el consumo de alcohol tiene un efecto modulador en los procesos implicados en la inhibición de respuesta en jóvenes universitarios con un patrón CIA (respecto al grupo CN).
3. Comprobar si existen diferencias de sexo/género en los procesos cognitivos evaluados asociadas al patrón CIA en jóvenes universitarios.
4. Examinar si existe relación entre las variables de consumo de alcohol (patrón de consumo, frecuencia, intensidad y edad de inicio) y las posibles anomalías encontradas en la inhibición de respuesta de los jóvenes CIA.
5. Examinar la presencia de anomalías asociadas al CIA en la CF de las regiones implicadas en la inhibición de respuesta y su modulación en relación con el contenido motivacional de los estímulos.

En base a estos objetivos, se formularon las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Respecto al grupo CN, los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarán anomalías en los componentes de PEs N2-NoGo y P3-NoGo relacionados con los procesos de inhibición de respuesta de la tarea Go/NoGo.
2. El contenido motivacional de los estímulos relacionados con el consumo de alcohol ejercerá un efecto modulador sobre los componentes N2-NoGo y P3-NoGo en el grupo CIA, con respecto al grupo CN.

3. El grupo CIA presentará anomalías electrofisiológicas, respecto al grupo CN, en el componente perceptivo P1, que estarán moduladas por el contenido motivacional de los estímulos relacionados con el consumo de alcohol.

4. No habrá diferencias a nivel conductual en la ejecución de la tarea Go/NoGo entre jóvenes CIA y el grupo CN.

5. Las anomalías electrofisiológicas asociadas al patrón CIA afectarán de forma similar a hombres y mujeres.

6. Las variables de consumo de alcohol (patrón de consumo, frecuencia, intensidad y edad de inicio) estarán correlacionadas con las anomalías electrofisiológicas en la inhibición de respuesta.

7. Los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarán diferencias, respecto al grupo CN, en la CF asociada a la inhibición de respuesta.



3. MÉTODO

Los datos de la presente tesis se enmarcan dentro de la primera evaluación del proyecto de investigación “*Consumo Intensivo de Alcohol: Caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo*”. Este proyecto, financiado por el Plan Nacional sobre Drogas y por el Ministerio de Economía y Competitividad (PNSD-2015/034), busca profundizar en los efectos del consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitario. A su vez, el corte longitudinal del mismo explorará la posible evolución de este patrón de consumo hacia el alcoholismo. El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la USC (ver Anexo I). Los datos recogidos fueron tratados y almacenados de acuerdo con Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos personales. El autor de esta tesis, Javier Blanco Ramos, ha recibido la siguiente financiación: beca predoctoral de la Xunta de Galicia, beca predoctoral de Formación al Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU15/03591). El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

En la Figura 2 se describen las distintas fases de la primera evaluación del estudio y la muestra evaluada en cada una de ellas. Los participantes recibieron, en concepto de participación, una compensación económica en cada una de las fases.

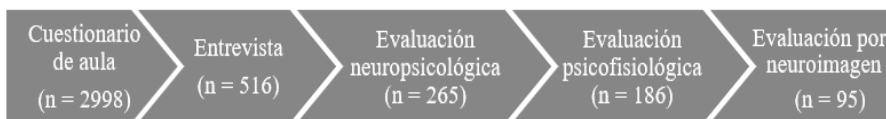


Figura 2. Diagrama de flujo de la muestra en las distintas fases de la 1ª evaluación.

Durante la primera evaluación, iniciada en septiembre de 2016, un total de 2998 estudiantes de primer curso de la Universidad de Santiago de Compostela, cumplieron de forma voluntaria un cuestionario de

aula. Este fue diseñado para recabar información sobre consumo de alcohol, cannabis y otras sustancias junto con otras variables de índole sociodemográfica (el cuestionario de aula se puede consultar en el Anexo II).

Con la información recabada con el cuestionario de aula se hizo una preselección de la muestra siguiendo los siguientes criterios: (1) disponer de información de contacto (correo electrónico o teléfono), (2) haber nacido en 1998, y (3) ausencia de consumo de drogas ilegales (a excepción del cannabis). De los 2998 cuestionarios obtenidos, 516 sujetos se ajustaron a dichos criterios y aceptaron acudir a una entrevista personal.

Para medir las variables de consumo, el cuestionario de aula incluyó la versión adaptada al gallego del *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (Saunders et al., 1993; Varela et al., 2005), la versión española del *Cannabis Abuse Screening Test* (CAST) (Klempova et al., 2009; Legleye et al., 2007) y la versión reducida de la *Nicotine Dependence Syndrome Scale* (NDSS) (Becoña et al., 2011; Shiffman et al., 2004) todas ellas descritas en la Tabla 1. La información recogida a través de estos cuestionarios se completó con cuestiones específicas sobre la edad de inicio de consumo de alcohol, el consumo de otras sustancias ilegales o el consumo de medicamentos. Además, mediante una entrevista semiestructurada se recabó la historia médica y psicopatológica personal y familiar de cada participante, incluyendo además el cuestionario de sintomatología psicopatológica *Symptom Checklist-90-R* (SCL-90-R) (Derogatis, 1983; González de Rivera y De Las Cuevas, 1988). Además, con el objetivo de evaluar con mayor precisión el consumo de alcohol, los participantes cubrieron un calendario retrospectivo sobre su consumo de alcohol en los 180 días previos a la evaluación (TLFB de alcohol, Sobell y Sobell, 1995). En caso de haber reportado algún consumo de cannabis en el último año los participantes también cumplimentaron un calendario retrospectivo de su consumo en los 90 días previos a la entrevista.

Tabla 1. Instrumentos empleados para medir las variables de consumo y psicopatología administrados durante el cuestionario de aula o la entrevista

| <u>Variable e Instrumentos</u> | <u>Momento de Aplicación / Descripción</u> |
|--|---|
| <u>Consumo de alcohol</u> | <u>Cuestionario de aula.</u> |
| <i>Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)</i> | Cuestionario de 10 preguntas sobre consumo reciente, síntomas de dependencia y problemas relacionados con el alcohol. Las puntuaciones obtenidas se utilizaron como criterio de preselección de los grupos CIA y CN (con un punto de corte de 4 en hombres CIA y 3 en mujeres CIA). |
| <i>Alcohol Timeline Followback (TLFB de alcohol)</i> | <u>Entrevista.</u> Instrumento de medida del consumo de alcohol que obtiene estimaciones del consumo diario mediante el uso de un calendario. Versión de 180 días. Las personas proporcionan estimaciones retrospectivas de su consumo diario de alcohol. |
| <u>Consumo de cannabis</u> | <u>Cuestionario de aula.</u> |
| <i>Cannabis Abuse Screening Test</i> | Escala autocumplimentada de cribado de consumo de cannabis formada por 6 ítems que evalúa la frecuencia de eventos ligados al consumo en los últimos 12 meses. |
| <i>Cannabis Timeline Followback (TLFB de cannabis)</i> | <u>Entrevista.</u> Aplicado a aquellos participantes que informaron de algún consumo en el último año. Instrumento de medida del consumo de cannabis que obtiene estimaciones del consumo diario mediante el uso de un calendario. Versión de 90 días. Las personas proporcionan estimaciones retrospectivas de su consumo diario de cannabis. |
| <u>Consumo de tabaco</u> | <u>Cuestionario de aula.</u> |
| NDSS-S | Versión reducida a 6 ítems de la NDSS. Evalúa mediante escala tipo Likert (de 0 a 6) la dependencia a la nicotina. |
| <u>Psicopatología</u> | <u>Entrevista.</u> |
| <i>Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R)</i> | Cuestionario de síntomas de 90 ítems autoadministrado. Escala tipo Likert de 5 puntos. De su corrección se obtienen 9 escalas sintomáticas y 3 índices de malestar psicológico: el Índice global de severidad (GSI) el Índice de malestar sintomático positivo (PSDI) y el Total de síntomas positivos (PST). |

¹ Un episodio CIA (eCIA) se definió como el consumo de 5/7 (hombres/mujeres) unidades de bebida estándar (UBE) (1 UBE equivale a 10 g de alcohol, de acuerdo a la definición española de UBE) en una única ocasión, dosis que se estima que eleva los niveles de alcohol en sangre por encima de 0.08 g/dl (de acuerdo a la definición de la NIAA, 2004)

La información recabada permitió aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 2) para las siguientes fases del estudio: la evaluación neuropsicológica, psicofisiológica y la neuroimagen. Se contactó con los participantes que además de cumplir los criterios de inclusión y exclusión mostraron interés de seguir participando en las sucesivas evaluaciones. En este contacto telefónico se les dio información sobre la naturaleza de las evaluaciones y las consideraciones previas necesarias (horas de descanso suficientes, evitar consumo de otras sustancias, entre otras) para su correcto desarrollo.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para la fase de evaluación psicofisiológica, en base a la información de la entrevista.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|--|
| <p>Criterios sociodemográficos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nacidos en 1998. • Estudiantes 1^{er} curso universitario. • Ausencia de consumo de drogas ilegales. • Proporcionan información de contacto. <p>Consumo de alcohol y cannabis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Grupo control (CN)</u>: Consumo de alcohol < 6 episodios de CIA¹ en los últimos 180 días y consumo de Cannabis menor a 12 unidades en los últimos 90 días • <u>Grupo de consumo intensivo de alcohol (CIA)</u>: Consumo de alcohol ≥ 6 episodios de CIA en los últimos 180 días y consumo de cannabis < 12 unidades en los últimos 90 días | <ul style="list-style-type: none"> • Patologías crónicas que puedan afectar al funcionamiento cognitivo (hipotiroidismo, diabetes, enfermedades hepáticas etc.) • Historia personal de trastornos neurológicos o daño cerebral con pérdida de consciencia durante más de 20 minutos. • Historia de trastornos psicopatológicos diagnosticados (ejes I y II) de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR. • Puntuaciones en el SCL-90-R superiores al percentil 90 en el GSI, o en al menos dos dimensiones sintomáticas. • Historia familiar en 1^{er} grado de trastornos psicopatológicos. • Historia familiar en 1^{er} grado de alcoholismo u otros trastornos por consumo de sustancias. • Consumo regular de medicamentos con efectos psicoactivos (psicolépticos). • Consumo de drogas ilegales en los últimos 6 meses (a excepción del consumo ocasional de cannabis). • Déficits sensoriales o motores no corregidos que pudiesen afectar a la correcta ejecución de las tareas experimentales. |

Finalmente 159 sujetos cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y realizaron la evaluación psicofisiológica, de los cuales 83 se clasificaron como grupo CN y 76 como grupo CIA.

3.2. PROCEDIMIENTO Y TAREA

Concretada la cita para la evaluación psicofisiológica los participantes recibieron, días antes de la misma, instrucciones específicas de cara a su correcto desarrollo (ver Anexo III). A su llegada al laboratorio, cumplieron un cuestionario para comprobar su estado general (Anexo IV), seguido de un test de alcoholemia mediante alcoholímetro de espiración (*CPD 8100*) (siendo requisito fundamental para continuar con la evaluación obtener un porcentaje del 0.0%). En caso de que alguno de estos requisitos no fuese cumplido, se programó una nueva cita. Seguidamente, se informó a cada participante del procedimiento de evaluación que se seguiría durante la sesión y del tratamiento y protección de sus datos de acuerdo a la normativa vigente. Hecho esto se solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo V)

Para la realización del registro de EEG se utilizó un sistema *actiCAP* de 64 canales conectado a dos equipos de amplificadores *BrainAmp DC MR Plus*. Los electrodos fueron colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 ampliado (Klem et al., 1999) en gorros acordes a la medida del perímetro craneal de cada participante. El electrodo de tierra se situó en Fpz y el electrodo de referencia en la punta de la nariz. Para el control de los movimientos oculares verticales y los parpadeos (VEOG) se colocaron electrodos en el ojo izquierdo a nivel supraorbital e infraorbital y para el control de los movimientos horizontales (HEOG) se colocaron electrodos en los cantos externos de ambos ojos. Para un correcto registro de la señal de EEG se mantuvieron las impedancias por debajo de 20 k Ω mediante la limpieza y raspado de la piel y la aplicación de gel electrolítico. Durante el registro, en el que se utilizó el *software* de adquisición de EEG *BrainVision Recorder* v.1.20, la señal de EEG fue amplificada, digitalizada a 500 puntos/s y filtrada *online* con un filtro de paso banda de 0.01-100 Hz y un filtro *notch* de 50 Hz.

Una vez colocado el gorro con los electrodos, se le indicó a cada participante que se sentase en un sillón de tal modo que quedase a 100 cm de distancia del monitor del ordenador de presentación de las tareas cognitivas (monitor VCR de 20 pulgadas con resolución de 1152 x 864 píxeles y una tasa de refresco de 85 Hz). Para evitar contaminación externa del EEG y distracciones del participante el registro se realizó

en una habitación eléctricamente aislada, protegida de ruidos y con una iluminación tenue. La administración de las pruebas se realizó a través del *software Presentation v.17 (Neurobehavioral Systems, inc.)*. Al comienzo de las mismas se dieron unas instrucciones generales sobre el tipo de tareas a realizar, dispositivo de respuesta y la necesidad de reducir al mínimo la interferencia en el registro debido a movimientos voluntarios. Al inicio de cada tarea se concretaron sus instrucciones específicas, siempre seguidas de un bloque de entrenamiento.

Dado que la presente tesis se centra exclusivamente en la tarea Go/NoGo únicamente ésta se describe detalladamente (y se ilustra en la Figura 3). Al comienzo de la misma, se explicó a los participantes que respondiesen lo más rápido posible, pero sin equivocarse, a los estímulos Go (pulsando el botón izquierdo del ratón con su mano dominante). Al inicio de cada bloque se indicaba la categoría de bebida que funcionaría como estímulo Go (alcohol -Al- o no alcohol -NoAl-). En el caso de la condición de alcohol (Go-Al), fotografías de bebidas alcohólicas (vinos, cervezas o licores) quedaban definidas como estímulos Go y fotografías de bebidas no alcohólicas (aguas, refrescos, zumos, infusiones y leche) como estímulos NoGo (NoGo-NoAl). En el caso de la condición no-alcohol esta asignación era la opuesta (Go-NoAl, NoGo-NoAl).

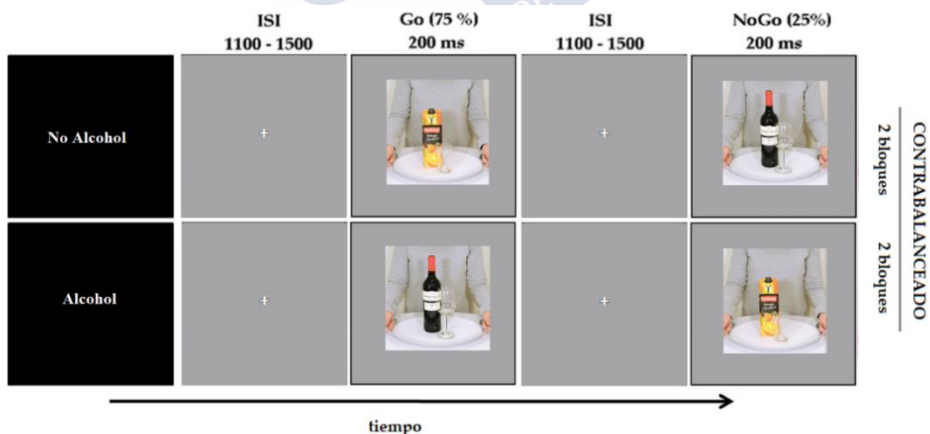


Figura 3. Tarea Go/NoGo de bebidas: Se indicó a los sujetos que respondieran únicamente a los estímulos Go (alcohólicos o no alcohólicos en función de la condición) presionando el botón izquierdo del ratón.

Para asegurarse de la comprensión de la tarea antes de iniciar el registro se realizaba un bloque de entrenamiento. Durante la tarea, las fotografías, con una resolución de 500 x 500 píxeles se presentaron (sucesivamente y en orden aleatorio) en el centro de la pantalla sobre un fondo gris. El tiempo de presentación de cada estímulo fue de 200 ms. El intervalo interestímulo (durante el que se mostraba una cruz de fijación en el centro de la pantalla) variaba entre los 1100 y los 1500 ms. Cada una de las condiciones descritas (Go-Al y Go-NoAl) estaba comprendida por 192 ensayos (el 25% NoGo) divididos en dos bloques consecutivos (de unos 2 minutos y medio de duración). Al final de cada bloque, el sujeto podía hacer una breve pausa para descansar. El orden de las condiciones se contrabalanceó entre los sujetos. Así, el 47.5% de los CN y el 56.3% de los CIA incluidos finalmente en el estudio realizaron la condición Go-Al primero (no hubo diferencias significativas entre grupos, según el test chi-cuadrado, en el orden de realización de las pruebas).

Para el diseño de la tarea se creó un archivo de fotografías de bebidas representativas de los hábitos de consumo de la población española, al no existir ninguno hasta la fecha que se pudiese ajustar de forma uniforme a una tarea experimental de este tipo. Para ello se tomaron fotografías de bebidas tratando de mantener constantes las propiedades generales entre las imágenes (encuadre, iluminación, fondo). Como referencia para el diseño del set se utilizaron las características técnicas de las imágenes del Amsterdam Beverage Picture Set (ABPS) (Pronk et al., 2015). En el Anexo VI se puede consultar el proceso de creación del set de imágenes.



4. ANÁLISIS DE POTENCIALES EVOCADOS

Los datos correspondientes a esta parte del estudio fueron publicados en el *International Journal of Environmental Research and Public Health* como parte del especial *Alcohol Use Among Adolescents and Young People* (Abuso de alcohol entre adolescentes y jóvenes).

El artículo, titulado *Electrophysiological correlates of an alcohol-cued go/nogo task: a dual-process approach to binge drinking in university students*, tiene como autores a Javier Blanco Ramos, Fernando Cadaveira Mahía, Rocío Folgueira Ares, Montserrat Corral Varela, y Socorro Rodríguez Holguín. Javier Blanco Ramos es el autor principal del artículo, implicado en la recogida, procesado y análisis de los datos, así como de parte de su interpretación y de la redacción del artículo. Este se puede consultar de forma completa a través del DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16224550>

4.1. MÉTODO

4.1.1. Muestra

De los 159 casos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 3 sujetos fueron descartados por su baja ejecución conductual, al situarse más de 3 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media. Además, 5 sujetos fueron rechazados por un exceso de artefactos en el EEG: se estableció como criterio que quedasen preservados al menos el 60% de los segmentos respondidos correctamente, con un mínimo de 20 para los ensayos NoGo. La muestra final la conformaron 151 sujetos, 80 del grupo CN (38 mujeres) y 71 del grupo CIA (43 mujeres). Las características sociodemográficas y de consumo de la muestra final se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características sociodemográficas y de consumo: grupos CN y CIA con sus respectivas medias y desviaciones típicas (DTs)

| Variables sociodemográficas y de consumo | CN | CIA |
|--|--------------|---------------|
| N | 80 | 71 |
| Género (hombre/mujer) | 42/38 | 28/43 |
| Edad | 18-19 | 18-19 |
| Consumo de tabaco ¹ | 0 | 5 |
| Consumo de cannabis (>3 y <12, últimos 90 días) ² | 1 | 11 |
| SCL-90-R: GSI (percentil) * | 44.5 (26.71) | 57.41 (23.52) |
| Edad de inicio de consumo de alcohol ** | 16.24 (1.13) | 15.42 (1.14) |
| eCIA (últimos 180 días) ** | 0.71 (1.54) | 20.99 (10.70) |
| Nº de bebidas durante pico de consumo (intervalo 2h)** | 2.24 (1.29) | 5.01 (1.38) |
| AUDIT** | 1.99 (2.71) | 9.55 (4.85) |

¹ Máximo 6 cigarrillos por día: ninguno de los participantes cumplió los criterios de dependencia a la nicotina, de acuerdo con las puntuaciones en el NDSS-S.

² Ninguno de los participantes cumplió los criterios de uso problemático de cannabis, de acuerdo con el criterio del Observatorio Español De Las Drogas y las Adicciones (OEDA) basado en las puntuaciones del CAST.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. eCIA= Episodios de consumo intensivo de alcohol. SCL-90-R: GSI = *Symptom Checklist-90-Revised: Global Severity Index*. AUDIT = *Alcohol Use Disorders Identification Test*.

4.1.2. Procesado del EEG

Para la obtención de los PEs el procesado de los datos de EEG se realizó mediante el software *BrainVision Analyzer* (v. 2.1) (*BrainProducts GmbH, Scientific Support, Gilching, Alemania*). Cuando los artefactos afectaron de forma específica y constante a canales localizados del EEG (o se detectaron canales fallidos, sin registro) estos fueron interpolados con la señal de los canales adyacentes. Hecho esto, se aplicó un filtro digital de paso de banda de 0.1-30 Hz (12db/oct). A continuación, se corrigieron los artefactos oculares mediante el algoritmo diseñado por Gratton et al. (1983), cuyo resultado se inspeccionó visualmente. En aquellos casos en los que la corrección aplicada por el algoritmo no fue satisfactoria (lo que supuso

menos de un 7% de los mismos) se procedió a aislar y eliminar los artefactos oculares mediante el análisis de componentes independientes (ICA, *independent component analysis*; Vigário, 1997)

El EEG se segmentó en intervalos de 1000 ms en torno al instante de presentación de los estímulos (100 ms pre-estímulo y 900 ms post-estímulo). Se corrigió la línea de base (ajustándola a 0 μV) y se rechazaron aquellos segmentos con artefactos que excedieran los $\pm 80 \mu\text{V}$. Los segmentos resultantes se promediaron de acuerdo a cuatro categorías relacionadas con el tipo de ensayo (Go o NoGo) y el tipo de estímulo asociado a cada ensayo (Alcohólico -Al- o no alcohólico -NoAl-): Go-Al, Go-NoAl, NoGo-Al y NoGo-NoAl. Sólo se promediaron los segmentos asociadas a estímulos a los que se respondió correctamente (esto es, los estímulos Go seguidos de una respuesta correcta entre los 100 y 1000 ms y los estímulos NoGo no seguidos de respuesta).

4.1.3. Análisis de componentes principales (ACP)

Los registros promediados de cada categoría (Go-Al, Go-NoAl, NoGo-Al y NoGo-NoAl) fueron exportados de *BrainVision Analyzer* para su uso en *Matlab* (R2018a) con el objetivo de realizar el análisis de componentes principales a través de la herramienta *ERP PCA Toolkit* (v. 2.68) (Dien, 2010). Siguiendo las recomendaciones de Dien (2010) la tasa de muestreo se ajustó a 250 puntos/s para reducir la carga de computación. Hecho esto, se llevó a cabo un análisis de componentes principales temporales (ACPt) con una rotación Promax. Se seleccionaron 10 factores en base al resultado del *Paralell Test* (Horn, 1965). Los factores obtenidos aparecen ordenados en base a su varianza explicada en la Tabla 4, y se acompañan de sus valores de latencia. Además, en la última columna se indican, asociados a su factor correspondiente, los componentes de PEs identificados en relación con las hipótesis de trabajo.

Tabla 4. Factores del ACP temporal: junto con su latencia de pico (en ms) y las localizaciones en las que se registraron los valores máximos en positivo y negativo (resaltando en negrita el valor máximo absoluto).

| Factor | Latencia de pico (ms) | Canal con el máximo valor - | Canal con el máximo valor + | Varianza | Varianza única | Componente PEs identificado |
|--------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|----------------|-----------------------------|
| TF01 | 296 | FCz | PO8 | 0.397 | 0.164 | N2 |
| TF02 | 532 | FP1 | Pz | 0.214 | 0.0887 | P3-NoGo |
| TF03 | 844 | PO7 | CPz | 0.112 | 0.0685 | - |
| TF04 | 416 | F8 | Pz | 0.084 | 0.024 | P3-Go |
| TF05 | 156 | Fp2 | PO3 | 0.036 | 0.016 | - |
| TF06 | 100 | Fp1 | PO8 | 0.027 | 0.009 | P1 |
| TF07 | 232 | Oz | PO8 | 0.023 | 0.011 | - |
| TF08 | 124 | FC3 | PO8 | 0.021 | 0.013 | - |
| TF09 | 336 | PO8 | F8 | 0.017 | 0.012 | - |
| TF10 | 892 | PO8 | CPz | 0.015 | 0.008 | - |

Para facilitar su análisis y posterior interpretación, cada factor fue reescalado a microvoltios, mediante la multiplicación de las cargas de los factores de correlación por las desviaciones estándar de las variables para producir cargas de covarianza (Dien, 2012). Cada uno de estos factores, junto con su representación gráfica (en voltaje a lo largo del tiempo) fueron examinados para identificar los correspondientes componentes de PEs especificados en la última columna de la Tabla 4 y representados en la Figura 4.

4. Análisis de Potenciales Evocados

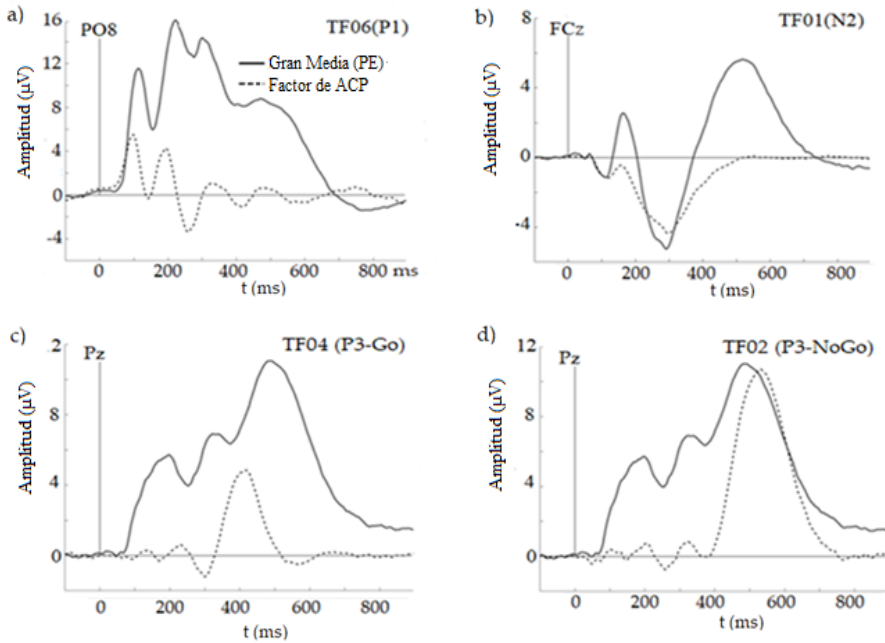


Figura 4. Representación gráfica de los componentes de PEs identificados. Mediante la línea discontinua se representa el trazado de cada factor de ACP para cada componente de PEs (especificado entre paréntesis al lado de su factor correspondiente) en la localización donde se registró la mayor amplitud de pico.

Finalmente, se extrajeron, para cada sujeto, tipo de ensayo (Go, NoGo) y tipo de estímulo (Al, NoAl), los valores medios de voltaje en una ventana de ± 12 ms en torno a la latencia de pico de cada componente de interés (que de acuerdo con las hipótesis corresponden a P1, N2, y P3-NoGo). Para su cálculo se promedió la amplitud en la ventana especificada en el canal donde se registró el máximo valor de pico (ver Tabla 4) y en los cuatro canales adyacentes al mismo. Aquellos valores que se alejaron más de 3 DTs de la media de voltaje de la categoría correspondiente se consideraron datos atípicos y fueron reemplazados por la media. El número de outliers identificados fue de 2 casos para N2-NoGo, 2 para P3-NoGo, y 4 casos para P1.

4.1.4. Diseño y análisis estadísticos

En primer lugar, siguiendo las recomendaciones de Joel y Fausto-Sterling (2016) para estudios con hombres y mujeres como sujetos, se realizaron análisis preliminares incluyendo la variable Sexo/Género. De acuerdo con lo indicado por estos autores, la variable Sexo/Género sólo se debe mantener en los análisis cuando interacciona de forma significativa con la variable principal de estudio (en este caso el grupo de consumo). En consecuencia, la variable Sexo fue excluida de todos los análisis de PEs excepto en los del componente P3-NoGo, para el que se encontró una interacción significativa entre el Grupo el Sexo y el Tipo de Estímulo (descrita en el apartado de resultados). Además, aunque en la definición de los grupos se excluyó a los consumidores regulares de cannabis, se detectaron diferencias de grupo en el consumo residual de esta droga (ver Tabla 3). Por ello, y con el objetivo de controlar dicha variable se incluyó esta medida de consumo en los análisis como covariable.

En cuanto a los datos de PEs, tras comprobar los supuestos paramétricos, se llevaron a cabo, en base a las hipótesis de partida, varios análisis de covarianza (ANCOVAs) de modelo mixto. El nivel de alfa se estableció en 0.05. En el caso de los contrastes *post-hoc* se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para poner a prueba la primera hipótesis, relativa a los componentes de PEs asociados a los procesos de monitorización de conflicto y evaluación cierre de la inhibición de respuesta (N2-NoGo y P3-NoGo, respectivamente), se analizaron únicamente los ensayos NoGo. Esta se puso a prueba junto a la segunda hipótesis, relativa a la modulación del contenido motivacional de los estímulos de consumo en los componentes N2-NoGo y P3-NoGo. Así, para N2-NoGo, se utilizó un diseño 2x2 en el que el factor intersujeto fue el Grupo (CIA vs. CN) y el factor intrasujeto fue el Tipo de Estímulo (Al vs. NoAl). Para P3-NoGo, se aplicó un diseño 2x2x2 incluyendo el Grupo (CIA vs. CN) y el Sexo (hombre vs. mujer) como factores intersujeto y el Tipo de Estímulo (Al vs. NoAl) como factor intrasujeto.

En cuanto a la tercera hipótesis, relativa a la modulación del contenido motivacional de los estímulos de consumo en el componente

perceptivo P1, se llevó a cabo un diseño 2x2x2, con el Grupo (CIA vs. CN) como factor intersujeto y el Tipo de Estímulo (Al vs. NoAl) y el Tipo de Ensayo (Go vs. NoGo) como factores intrasujeto.

Respecto a la cuarta hipótesis, relacionada con la ejecución conductual de la tarea, se analizaron dos variables relacionadas con los tiempos de reacción (TRs) (TRs para las respuestas correctas en los ensayos Go y TRs de las falsas alarmas en los ensayos NoGo) y dos variables relacionadas con la precisión de respuesta (porcentaje de aciertos en los ensayos Go y porcentaje de omisiones correctas para los ensayos NoGo). Para cada una de estas variables dependientes se llevó a cabo un ANCOVA de modelo mixto, con el Grupo (CIA vs. CN) como factor intersujeto y el Tipo de Estímulo (Al vs. NoAl) como factor intrasujeto.

Por último, para poner a prueba la quinta hipótesis, según la que se espera una asociación entre las anomalías electrofisiológicas y las variables de consumo, se llevaron a cabo análisis de correlación entre los componentes de PEs asociados a las hipótesis (P1, N2-NoGo y P3-NoGo), los datos de ejecución conductual (TRs y precisión) y diversas medidas asociadas a las características de consumo de la muestra (puntuación de AUDIT, edad de inicio de consumo, número total de bebidas consumidas en los últimos 180 días). Además, se recurrió al análisis de moderación, implementado a través de la macro para SPSS Process (Hayes, 2012), con el objetivo de evaluar la influencia de la historia de consumo de alcohol y su intensidad en las medidas electrofisiológicas. Todos los análisis (PEs, conductuales y sociodemográficos) se realizaron con el software para estadística SPSS (*IBM Statistical Package for Social Sciences*, v.23).

Dadas las múltiples variables incluidas en el estudio y con el objetivo de dar una visión de conjunto de las mismas, estas se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables dependientes e independientes incluidas en el estudio.

| Variables dependientes | Variables independientes |
|--|---|
| <u>Electrofisiológicas:</u> - Amplitud componentes de PEs <ul style="list-style-type: none"> • N2-NoGo • P3-NoGo • P1 | <u>Grupo de consumo:</u> - Control (CN) - Consumo intensivo de alcohol (CIA) |
| <u>Conductuales:</u> - Tiempo de reacción (TR) <ul style="list-style-type: none"> • Aciertos • Falsas alarmas - Precisión de respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de aciertos • Porcentaje de omisiones | <u>Sexo:</u> - Hombre - Mujer <u>Tipo de Estímulo:</u> - No Alcohol (NoAl) - Alcohol (Al) <u>Tipo de Ensayo</u> - NoGo - Go |

4.2. RESULTADOS

4.2.1. Componentes de PEs

Las amplitudes medias (y las desviaciones típicas) de los componentes de PEs seleccionados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Amplitud media en μV (y sus DTs) de los componentes de PEs seleccionados de acuerdo con el grupo de consumo (CN vs. CIA), el tipo de ensayo (Go vs. NoGo) y el tipo de estímulo (Al vs. NoAl).

| Tipo de Estímulo | Grupo | P1 | N2-NoGo | P3-NoGo |
|------------------|-------|-------------|--------------|--------------|
| NoGo-NoAl | CN | 3.80 (3.40) | -3.89 (4.54) | 12.99 (5.42) |
| | CIA | 4.39 (3.59) | -4.88 (4.52) | 13.54 (5.54) |
| NoGo-Al | CN | 4.26 (3.59) | -3.24 (4.14) | 10.81 (5.83) |
| | CIA | 4.25 (3.56) | -2.97 (4.78) | 11.28 (5.47) |
| Go-NoAl | CN | 2.90 (2.93) | -- | -- |
| | CIA | 3.08 (3.12) | -- | -- |
| Go-Al | CN | 3.77 (2.86) | -- | -- |
| | CIA | 4.33 (3.49) | -- | -- |

4. Análisis de Potenciales Evocados

4.2.1.1. N2-NoGo (TF01, FCz)

Respecto al componente N2-NoGo, los resultados mostraron un efecto principal de Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 20.29, p < 0.001, \eta^2 = 0.121$), según el cual las amplitudes fueron mayores para los estímulos NoAl (más negativas) que para los estímulos Al (-4.4 vs. -3.1 μV). Además, se observó una interacción significativa de Grupo x Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 5.49, p = 0.020, \eta^2 = 0.036$). De acuerdo con esta interacción, en el grupo CIA, las amplitudes de N2-NoGo fueron mayores para los estímulos NoAl que para los Al ($p < 0.001$). No se observaron diferencias entre tipo de estímulo en los CNs (Figura 5).

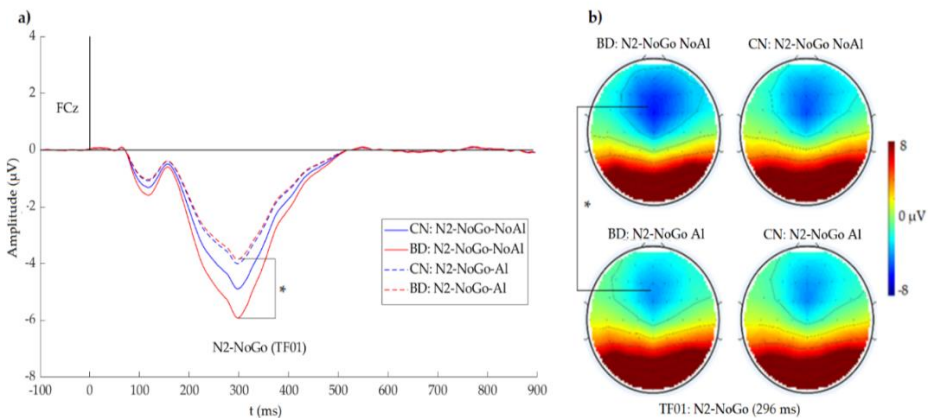


Figura 5. Componente N2-NoGo. (a) Representación del factor correspondiente a N2-NoGo (TF01, Fz), reconstruido a voltaje/tiempo, correspondiente a los grupos (CIA: línea continua, CN: línea discontinua) y tipos de estímulo (NoAl: azul, Al: rojo). b) Distribuciones topográficas de v voltaje en el punto temporal 296 ms post-estímulo para ambos grupos y tipos de estímulo. La interacción de Grupo x Tipo de Estímulo ($p = 0.020$) muestra que la amplitud N2-NoGo fue mayor en respuesta a los estímulos NoAl que en respuesta a los Al ($p < 0.0001$) sólo en los sujetos CIA.

4.2.1.2. P3-NoGo (TF02, Pz)

Los análisis de P3-NoGo revelaron un efecto principal del Tipo de Estímulo ($F(1, 146) = 18.314, p < 0.001, \eta^2 = 0.111$) (NoAl

> Al) y el Sexo ($F(1, 146) = 3.93, p = 0.049, \eta^2 = 0.026$) (mujer > hombre). Además, se observaron interacciones entre Sexo x Tipo de Estímulo ($F(1, 146) = 4.30, p = 0.040, \eta^2 = 0.029$) y entre Grupo x Sexo x Tipo de Estímulo ($F(1, 146) = 4.048, p = 0.046, \eta^2 = 0.027$). Los análisis *post hoc* mostraron que, para la interacción Sexo x Tipo de Estímulo, las diferencias NoAl > Al fueron significativas sólo en el caso de las mujeres. En la interacción de Grupo x Sexo x Tipo de Estímulo se observó que, aunque en CNs se dio una diferencia significativa NoAl > Al tanto en hombres ($p = 0.011$), como en mujeres ($p = 0.009$), en el caso del grupo CIA esta diferencia solo fue significativa en mujeres ($p < 0.001$). Además, como se observa en la Figura 6, únicamente se dieron diferencias significativas de Sexo (mujer > hombre) en el grupo CIA ante estímulos NoAl ($p = 0.026$).

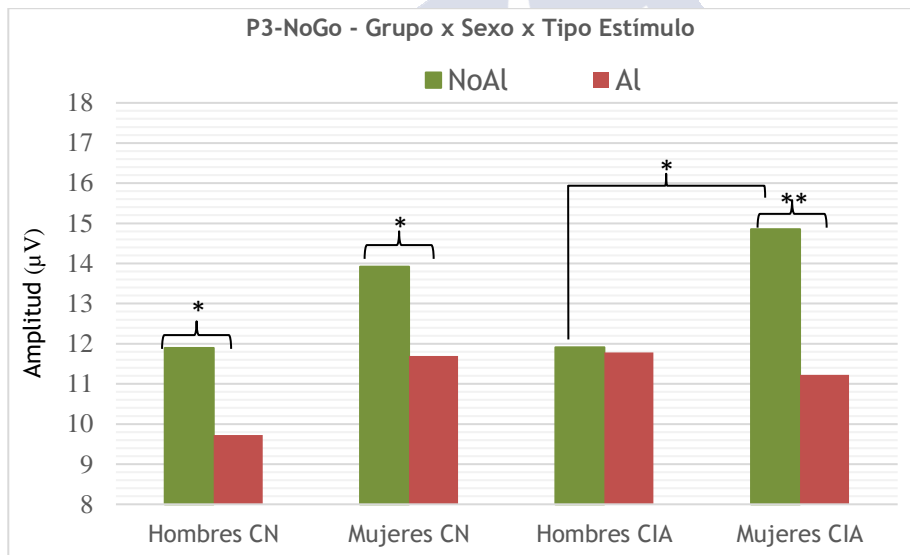


Figura 6. Representación de la amplitud de P3-NoGo en función del grupo (CN vs. CIA), sexo (hombre vs. mujer) y el tipo de estímulo (Al vs. NoAl). La diferencia NoAl en la amplitud de P3-NoGo es significativa tanto en hombres como mujeres CN, p pero en el caso de los CIA solo se observa en mujeres. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

4.2.1.3. P1 (TF06, PO8)

Los análisis de las amplitudes del componente P1 revelaron efectos principales de los factores Tipo de Ensayo ($F(1, 148) = 30.13$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.169$) (NoGo > Go) y Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 40.33$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.214$) (Al > NoAl).

Estos efectos principales, sin embargo, fueron modulados por las interacciones Tipo de Ensayo x Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 15.51$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.095$) y Grupo x Tipo de Ensayo x Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 4.84$, $p = 0.029$, $\eta^2 = 0.032$). Las comparaciones *post hoc* de la interacción del Grupo, x Tipo de Ensayo x Tipo de Estímulo mostraron que, aunque en CNs la diferencia de amplitud NoGo > Go se mantuvo significativa tanto para los estímulos Al ($p = 0.044$) como NoAl ($p < 0.001$), esto no fue así en los CIA, en los que la diferencia sólo fue significativa en los estímulos NoAl ($p < 0.001$). Además, la diferencia en de amplitud de P1 en función del estímulo (Al > NoAl) solo fue significativa en los ensayos Go, tanto en CNs ($p < 0.001$) como en CIAs (0.001). Esta se representa en la Figura 7.

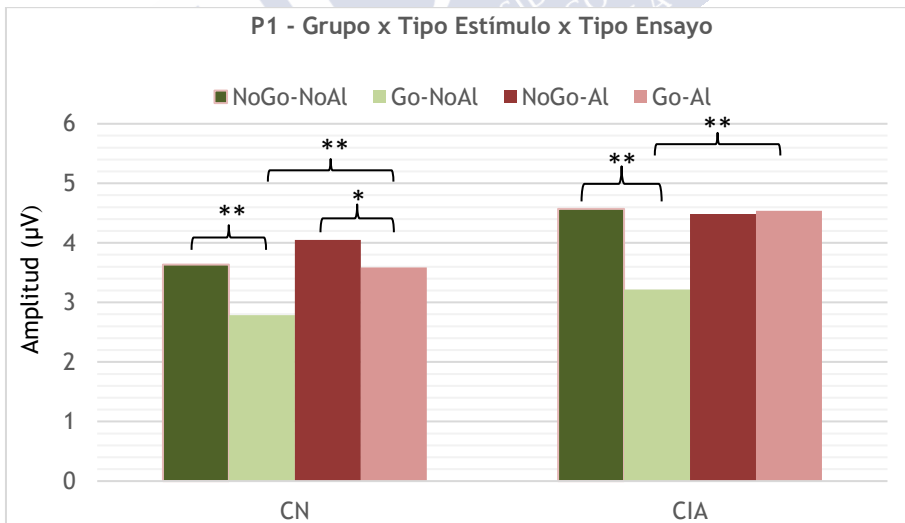


Figura 7. Representación de la amplitud de P1 en función del grupo (CN vs. CIA), tipo de estímulo (NoAl vs. Al) y el tipo de ensayo (NoGo vs. Go). En el grupo CN se observó diferencia de amplitud entre tipos de ensayo (NoGo > Go) tanto para estímulos Al como No-Al; en el grupo CIA solo se apreció para los estímulos No-Al. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

4.2.2. Ejecución conductual

Los datos de ejecución conductual de la tarea Go/NoGo se resumen en la Tabla 7, incluyendo los valores medios y la desviación típica para cada grupo en base al tipo de ensayo y el tipo de estímulo.

Tabla 7. Tiempos de reacción medios (y su DT) para los aciertos y las falsas alarmas (FAs) en milisegundos (ms) y precisión de las respuestas (% de aciertos y omisiones correctas) para cada grupo. No se dieron diferencias significativas en la ejecución conductual entre grupos.

| Variable | Tipo de Estímulo | CNs | CIAs |
|--|------------------|----------------|----------------|
| Tiempo de reacción (ms) | Go-NoAl | 505.83 (59.08) | 506.38 (70.72) |
| | Go-Al | 509.05 (59.60) | 506.36 (66.21) |
| | NoGo-NoAl (FA) | 422.79 (62.98) | 395.38 (59.20) |
| | NoGo-Al (FA) | 447.42 (85.51) | 429.77 (79.55) |
| % Respuestas correctas (Go) y omisiones (NoGo) | Go-NoAl | 94.43 (3.36) | 95.55 (3.42) |
| | Go-Al | 98.56 (1.73) | 98.48 (2.00) |
| | NoGo-NoAl | 86.13 (11.42) | 87.23 (12.04) |
| | NoGo-Al | 89.08 (9.12) | 87.23 (11.28) |

4.2.2.1. Tiempos de reacción (TR)

No se dieron efectos principales ni interacciones significativas con respecto los TRs de los aciertos. En cuanto a los TRs de las falsas alarmas, se encontró un efecto principal del Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 18.536, p < 0.001, \eta^2 = 0.111$); los TRs fueron más lentos para los estímulos Al que para los NoAl (439.04 ms vs. 409.29 ms). Además, se observó un efecto principal de la covariable de consumo de cannabis ($F(1, 148) = 7.148, p = 0.008, \eta^2 = 0.046$).

4.2.2.2. Precisión de respuesta

Los análisis del porcentaje de aciertos revelaron un efecto principal del factor Tipo de Estímulo en la precisión de respuesta de los ensayos Go ($F(1, 148) = 150.08, p < 0.001, \eta^2 = 0.503$): el porcentaje de respuestas correctas fue mayor para los estímulos Al que para los NoAl (98.22% vs. 94.43%). Además, se dio una interacción entre el tipo de estímulo y el consumo de cannabis (covariable) ($F(1, 148) = 4.09, p = 0.045, \eta^2 = 0.027$). Por otro lado, el análisis de la precisión a la hora de omitir una respuesta (NoGo) mostró un efecto principal del Tipo de Estímulo ($F(1, 148) = 4.19, p = 0.042, \eta^2 = 0.028$); el porcentaje de respuestas omitidas correctamente fue mayor para los estímulos Al que para los NoAl (88.17% vs. 86.68%).

4.2.3. Análisis de correlación y moderación

4.2.3.1. Correlaciones entre el consumo de alcohol y las variables electrofisiológicas

Se realizaron análisis de correlación tanto en el grupo CN como en el grupo CIA. En el grupo CIA, la amplitud de N2-NoGo en respuesta a NoAl mostró una correlación significativa con el número de episodios de CIA en los últimos 180 días (eCIA) ($r = -0.303, p = 0.01$) y con el número total de bebidas alcohólicas en los últimos 180 días (NTB). Es decir, la amplitud de N2-NoGo al omitir satisfactoriamente la respuesta ante estímulos NoAl (en un contexto con predominio de estímulos Al) fue más negativa en aquellos sujetos con un mayor número de episodios CIA y un número total de bebidas mayor.

Por otro lado, se encontró una correlación entre la edad de inicio de consumo de alcohol (EICA) y la amplitud del componente P1, específicamente con la onda P1 en ensayos Go-Al ($r = -0.245, p = 0.039$) y NoGo-NoAl ($r = -0.240, p = 0.044$). Esto es, un inicio temprano del consumo de alcohol mostró correlación con mayores amplitudes de P1 en un contexto con predominio de imágenes alcohólicas. En cuanto a P3-NoGo, no se dieron correlaciones significativas entre su amplitud y las medidas de consumo.

4.2.3.2. Análisis de moderación (modelos de regresión)

Se llevó a cabo un análisis de moderación basado en modelos de regresión para la amplitud de N2-NoGo producida en respuesta ante estímulos NoAl (en la Figura 8 se puede ver una representación del mismo). Se seleccionó N2-NoGo como variable dependiente (y no otros componentes de PEs) por ser la única variable electrofisiológica en la que, además de describirse diferencias significativas en función del grupo de consumo, se encontraron correlaciones significativas con las variables de consumo. Dado que las variables de consumo de alcohol fueron definidas como predictores y moderadores, los sujetos abstinentes (y por tanto sin datos de EICA) fueron excluidos del análisis. Como resultado, el modelo incluyó 125 de los 151 sujetos de partida. Los análisis de moderación revelaron que la EICA y el NTB actuaron como variables moderadoras en la asociación entre los eCIA y la amplitud de N2-NoGo ante estímulos NoAl ($R^2 = 0.160$, $F(6,118) = 3.75$, $p = 0.0019$).

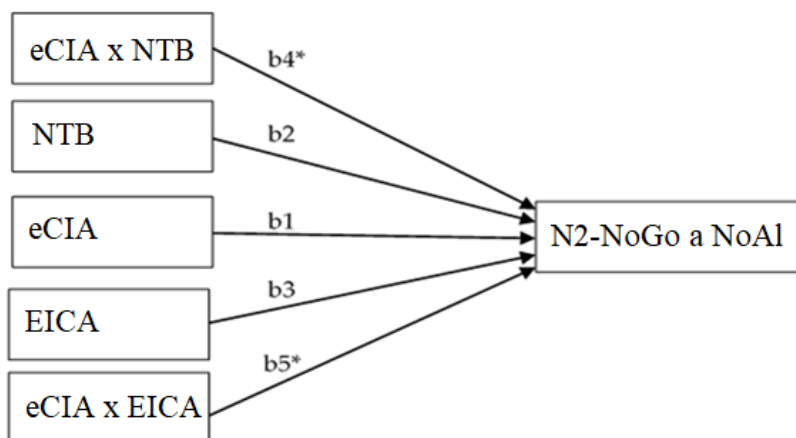


Figura 8. Diagrama del modelo de moderación (modelo 2 del paquete estadístico Process, Hayes, 2012): Las dos variables moderadoras introducidas en el modelo (número total de bebidas en los últimos 180 días -NTB- y edad de inicio de consumo de alcohol -EICA-) interactuaron con la variable predictora (eCIA) para explicar la relación con la variable dependiente (amplitud de N2-NoGo a estímulos alcohólicos). * $p < 0.05$

Por tanto, el número de eCIA solo predijo la amplitud de N2-NoGo ante NoAl cuando esta variable (eCIA) fue moderada por el número total de bebidas (la intensidad) y la edad de inicio de consumo (historia de consumo) (Figura 8). Los coeficientes de regresión para cada variable se muestran debajo, en la Tabla 8.

Tabla 8. Coeficientes de regresión de los análisis de moderación: Pendiente de la regresión lineal (b), error típico (ET) y estadístico t. Las interacciones entre el predictor (eCIA) y las dos variables moderadoras (NTB y EICA) fueron significativas * $p < 0.05$.

| Variable | b | ET | t | p |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| eCIA | -0.106 | 0.087 | -1.221 | 0.224 |
| NTB | 0.005 | 0.008 | 0.639 | 0.524 |
| EICA | 0.442 | 0.340 | 1.299 | 0.196 |
| eCIA × NTB * | -0.001 | 0.001 | -2.261 | 0.026* |
| eCIA × EICA * | -0.070 | 0.0292 | -2.401 | 0.018* |

El cambio en R^2 debido fue significativo para las interacciones entre eCIA y NTB ($F(1, 118) = 5.111, p = 0.026$) y entre eCIA y EICA ($F(1, 118) = 5.763, p = 0.018$). El efecto condicional del número de episodios CIA en la amplitud de N2-NoGo fue significativo en aquellos sujetos con mayor número total de bebidas consumidas en los últimos 180 días y una edad de inicio de consumo más tardía ($b = -0.264, SE = 0.113, t = -2.3293, p = 0.0215$). Los mayores valores de N2-NoGo (más negativos) relacionados con el CIA se obtuvieron en aquellos sujetos que consumieron más alcohol en los últimos 6 meses y cuya EICA estaba por encima de la media.

Finalmente, con el objetivo de proporcionar una visión global de los principales resultados significativos de este estudio, se ofrece, en la Tabla 9, un resumen de las principales diferencias encontradas entre CIAs y CNs.

Tabla 9. Resumen de resultados significativos relativos a efectos principales de Grupo (CN vs. CIA) o su interacción con los factores Tipo de Ensayo (Go vs. NoGo) o Tipo de Estímulo (Al o NoAl). Los p-valores asociados se muestran entre paréntesis; n.s.: no significativo.

| Tipo de Análisis/Variable | CNs | CIAs |
|------------------------------|------------------------------------|--|
| ANCOVA | | |
| P1 | Al: NoGo > Go ($p < 0.044$) | Al: Go = NoGo (n.s.) |
| N2_NoGo | NoAl = Al (n.s.) | NoAl > Al ($p < 0.001$) |
| P3_NoGo | Hombres: NoAl > Al ($p = 0.009$) | Hombres: NoAl = Al (n.s.) |
| Correlaciones | | |
| P1/Edad de inicio de consumo | Go-Al (n.s.) | Go-Al ($r = -0.245$, $p = 0.039$) |
| | NoGo-NoAl (n.s.) | NoGo-NoAl ($r = -0.240$, $p = 0.044$) |
| N2-NoGo/No CIAs | NoAl (n.s.) | NoAl ($r = -0.303$, $p = 0.010$) |
| N2-NoGo/NTB | NoAl (n.s.) | NoAl ($r = -0.269$, $p = 0.023$) |

4.3. DISCUSIÓN

Los modelos del procesamiento dual tienen un importante recorrido en la descripción neurocognitiva de las adicciones, como es el caso del alcoholismo (Bechara, 2005; McClure y Bickel, 2014; Noël et al., 2010). Sin embargo, la evidencia en poblaciones preclínicas (como los jóvenes CIA que no alcanzan criterios de abuso de alcohol) es todavía escasa. Desde la perspectiva del neurodesarrollo, estos modelos han descrito la adolescencia como un periodo caracterizado por un incremento en la búsqueda de sensaciones y un control cognitivo reducido (en comparación con los adultos) (Shulman et al., 2016).

El objetivo del presente estudio fue el de valorar, desde una perspectiva electrofisiológica, la presencia de posibles anomalías en inhibición de respuesta asociadas al consumo intensivo de alcohol y su posible interacción con el procesamiento de estímulos motivacionales relacionados con esta forma de consumo. Dentro del contexto de los modelos del procesamiento dual, se exploró la medida en que el CIA puede influenciar el balance entre el sistema reflexivo y el sistema automático-afectivo en jóvenes universitarios. Para ello, durante la tarea Go/NoGo, se utilizaron fotografías de bebidas (alcohólicas y no alcohólicas) como estímulos experimentales. Esto nos permitió explorar la posible modulación de estímulos con carga motivacional asociada al consumo sobre los componentes de PEs asociados a la tarea Go/NoGo (desde los más tempranos de tipo perceptivo y atencional hasta los más tardíos relacionados con la monitorización del conflicto y la inhibición).

De acuerdo con nuestra primera hipótesis, esperábamos encontrar mayores amplitudes de componentes asociados a la monitorización del conflicto y la inhibición de respuesta (N2-NoGo y P3-NoGo). Los resultados de nuestra tarea experimental se mostraron parcialmente consistentes con esta primera hipótesis: la amplitud del componente N2-NoGo fue mayor en los sujetos CIA en la condición NoGo ante NoAl en comparación con la NoGo ante Al (diferencia que no se dio en el grupo CN). Además, con respecto a P3-NoGo, se observó un efecto de sexo/genero, por el cual, en los hombres CIA, no se encontraron diferencias entre Go y NoGo en respuesta a los estímulos Al y NoAl. Estos resultados se dieron en ausencia de diferencias en la ejecución conductual de la tarea, lo que confirma nuestra cuarta hipótesis de trabajo: no habrá diferencias a nivel conductual en la ejecución de la tarea Go/NoGo entre jóvenes CIA y su grupo CN.

4.3.1. Mayor actividad en el proceso de monitorización del conflicto en el grupo CIA al inhibir la respuesta ante estímulos NoAl en un contexto de respuesta frecuente ante Al

N2-NoGo se considera un índice de detección del conflicto entre respuestas que, por ser incompatibles, compiten entre sí (como ocurre entre estímulos Go y NoGo). El origen neural de este componente se ha situado en el GFI (Enríquez-Geppert et al., 2010; Lavric et al., 2004) y el CCA (Nieuwenhuis et al., 2003; Bekker et al., 2005). De acuerdo con la teoría de monitorización del conflicto de Botvinick et al. (2004), el CCA actúa como un índice en línea del grado de conflicto entre respuestas, información que envía a otros sistemas como el córtex prefrontal (incluido el GFI) encargados de forma más directa de implementar estrategias de control cognitivo (selección de los recursos atencionales, efectos de *priming* sobre respuestas específicas, mantenimiento de metas etc.). Consecuentemente, N2-NoGo puede servir como un índice de los procesos cognitivos previos necesarios para ejecutar el control cognitivo, y no tanto como el freno inhibitorio *per se*.

Por ello, e interpretando los resultados obtenidos en torno a la amplitud de N2-NoGo desde la teoría de monitorización del conflicto, entendemos que, en los CIAs, los estímulos Al puedan exacerbar la activación de la respuesta Go dominante, de manera que el conflicto experimentando durante los ensayos NoGo sea todavía mayor. En estas circunstancias los CIAs tendrían que recurrir a un mayor esfuerzo cognitivo (reflejado a través de un mayor reclutamiento neural) para poder inhibir de forma satisfactoria la respuesta Go. En términos del marco conceptual de los modelos del procesamiento dual, durante la condición Go-Al vs. NoGo-NoAl (respecto a la alternativa), el sistema automático-afectivo de los CIA estaría sobreactivado (debido al mayor valor motivacional de los estímulos Go-Al para estos sujetos). En consecuencia, estos sujetos tendrían que recurrir a la mayor asignación de recursos en el sistema reflexivo (reflejada por la mayor amplitud de N2-NoGo) para poder sobreponerse a la hiperactivación del sistema automático-afectivo y resolver así el conflicto entre respuestas. Este

mecanismo evitaría la aparición de diferencias en la ejecución conductual de la tarea.

Estudios previos del CIA desde la perspectiva neurocognitiva ya habían puesto de manifiesto que el contenido relacionado con el alcohol puede modular las amplitudes de N2-NoGo durante la inhibición de una respuesta dominante. Como se discutirá más abajo, la dirección y la intensidad de esta modulación difiere entre estudios, lo que puede deberse a aspectos de tipo metodológico (como las diferencias en el diseño experimental de las tareas empleadas o las características de la muestra). En aquellos estudios que informan de mayor activación de N2-NoGo en ausencia de diferencias comportamentales, los resultados fueron interpretados dentro del contexto de la hipótesis compensatoria.

En un estudio de IRMf, Ames, Wong et al. (2014) observaron que el grupo CIA (respecto al CN) mostraba mayor actividad en el córtex prefrontal medial y dorsolateral derecho, el CCA y la ínsula anterior durante los ensayos NoGo-Al de una tarea Go/NoGo de bebidas. Cabe mencionar sin embargo que no podemos equiparar completamente los resultados de este estudio con los de nuestra investigación, ya que la tarea Go/NoGo de Ames, Wong et al. (2014) cuenta con una única condición experimental, Go-NoAl vs. NoGo-Al, bajo un diseño de IRMf.

De forma reciente, estos resultados fueron ratificados y extendidos por un estudio de nuestro grupo de investigación (Suárez-Suárez et al., 2020). En este, los autores utilizaron una versión adaptada a IRMf de la tarea Go/NoGo descrita en la presente tesis. Consistente con nuestros resultados, los sujetos CIA mostraron, respecto a los CNs, un incremento de la actividad neural al inhibir satisfactoriamente una respuesta dominante, en ausencia de diferencias a nivel conductual. Específicamente esta mayor actividad se encontró en el GFI bilateral. Además, al incluir el contenido motivacional de los estímulos en los análisis la mayor actividad neural se delimitó al GFI derecho y la ínsula anterior. En línea con nuestros resultados, los autores de ambos estudios (Ames, Wong et al., 2014; Suárez-Suárez et al., 2020) aludieron a un mecanismo compensatorio de los sistemas de control cognitivo, por el cual se registró un mayor reclutamiento de regiones coincidentes con

las bases neurales de N2-NoGo y P3-NoGo (córtex prefrontal medial y CCA, GFI, ínsula anterior). Estos autores sugirieron que, en el grupo CIA, la mayor prominencia de las imágenes alcohólicas durante los ensayos NoGo podría desencadenar un sesgo atencional hacia las mismas, dando lugar a la necesidad de hacer un mayor esfuerzo para inhibir la respuesta dominante.

En una tarea Go/NoGo que utilizó formas geométricas como estímulos Go y una combinación de otras formas geométricas, imágenes alcohólicas e imágenes no alcohólicas como estímulos NoGo, Watson et al., (2016), encontraron que, de forma generalizada, los estímulos NoAl producían mayores amplitudes de N2-NoGo que los Al. Sin embargo, en aquellos sujetos que informaron de un mayor número de borracheras en los 6 meses anteriores a la evaluación, la amplitud de N2-NoGo fue mayor ante los estímulos Al. Esta diferencia respecto a nuestros resultados puede deberse al diseño de la tarea, dado que en este estudio todos los ensayos Go eran estímulos neutrales no relacionados con las bebidas, que pueden dar lugar a que el conflicto entre respuestas se produzca de forma diferente.

El diseño de la tarea también podría estar detrás de la ausencia de diferencias en N2-NoGo en una tarea Go/NoGo de letras que utilizó imágenes de bebidas alcohólicas o imágenes neutras como fondo (Petit, Kornreich, Noël et al., 2012). El hecho de que las fotografías de bebidas alcohólicas no estuviesen relacionadas directamente con las instrucciones de la tarea pueden haber llevado a este resultado. De hecho, tal y como informaron Lannoy, Dormal et al. (2018), las diferencias de grupo (CIA vs. no-CIA) en N2-NoGo en una tarea Go/NoGo de bebidas solo se manifestaron cuando se requería de manera explícita en las instrucciones de la tarea que se utilizase la categoría alcohol vs. no alcohol (frente a la categoría con gas vs. sin gas). Sin embargo, las diferencias en N2-NoGo observadas en este estudio fueron en la línea opuesta a nuestros resultados, informando de un decremento en N2-NoGo ante las imágenes Al en los CIA (respecto a los CNs). Este resultado se acompañó de una peor ejecución de los CIA a nivel conductual, lo que los autores interpretaron como la presencia, en los CIA, de dificultades a nivel atencional a la hora de inhibir una respuesta dominante en presencia de estímulos alcohólicos.

Sin embargo, al comparar el nivel de consumo de alcohol de los sujetos CIA de este estudio (puntuación media del AUDIT: 17.20 ± 5.32) con los de nuestra muestra, es muy posible que los primeros se encuentren en un estado más avanzado de las alteraciones neurocognitivas asociadas al alcohol. Es por tanto posible que los mecanismos compensatorios descritos en nuestra muestra ya no se encuentren disponibles en el trabajo de Lannoy, Dormal et al. (2018). Un estudio de seguimiento de nuestra muestra, o la inclusión de un grupo con un consumo CIA más extremo sería por tanto fundamental para confirmar esta hipótesis.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, la amplitud de N2-NoGo registrada en respuesta a los estímulos NoAl también parece estar relacionada con la historia de consumo de alcohol. Los análisis de correlación y de moderación basados en regresión mostraron que la amplitud de N2-NoGo ante estímulos NoAl está correlacionada de manera significativa con el número de episodios de CIA en los últimos seis meses y con el número total de bebidas en ese mismo periodo. Estas correlaciones mostraron que, en los CIA, un mayor número de episodios de CIA y de consumo total de bebidas se asocian a mayores amplitudes de este componente de PEs. Los análisis de moderación mostraron que, en este grupo, el número de episodios de CIA podría servir como predictor de la amplitud de N2-NoGo únicamente cuando esta variable interactúa con el número total de bebidas y la edad de inicio de consumo. En otras palabras, la mayor amplitud de N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl se encontró en sujetos con una corta historia de consumo de alcohol (edad de inicio tardía) pero de gran frecuencia e intensidad.

4.3.2. En los hombres CIA no se observaron diferencias en P3-NoGo entre los estímulos Al y NoAl durante la evaluación/cierre del proceso de inhibición

P3-NoGo se ha asociado al cierre o a la evaluación del proceso inhibitorio y su origen neural se ha situado en el GFI (Enríquez-Geppert et al., 2010). Nuestros resultados respecto a la amplitud de P3-NoGo mostraron una interacción significativa entre el grupo, el sexo y el tipo

de estímulo. Así, durante un contexto de estímulos Al predominantes, los ensayos NoGo ante NoAl provocaron una amplitud mayor de P3-NoGo tanto en CNs como en las mujeres CIA. Sin embargo, esta diferencia no se ha observado en los hombres CIA. Esto parece indicar que, en los hombres CIA, la evaluación/cierre del proceso inhibitorio podría estar alterado debido al valor motivacional de los estímulos asociado al consumo.

Hasta la fecha y dentro de nuestro conocimiento, no existe evidencia previa en la investigación sobre el CIA que informe de diferencias de género en la amplitud de P3-NoGo. En otro tipo de paradigmas, las diferencias de género relacionadas con el CIA en adolescentes y jóvenes han sido explicadas en relación con el retraso neuromadurativo de los hombres en relación con las mujeres (Lenroot y Giedd, 2010), junto con las diferencias género asociadas a los patrones de consumo, las expectativas y efectos del alcohol (Wilsnack et al., 2018). Es por ello que se requiere de más investigaciones que repliquen y clarifiquen las diferencias ligadas al género, especialmente de corte longitudinal, para ver su relación con los aspectos neuromadurativos.

Independientemente de las diferencias de género y el contenido relacionado con el alcohol, investigaciones previas con tareas Go/NoGo (con estímulos neutros) han descrito alteraciones de tipo compensatorio de P3-NoGo asociadas al CIA. Un estudio longitudinal de nuestro grupo de investigación informó de mayores amplitudes de P3-NoGo en CIAs (respecto a sus CNs), junto con una mayor activación del GFI derecho, durante la segunda evaluación (con 20-21 años y al menos una historia de CIA de 2 años) (López-Caneda et al., 2012). Dado que las características de la muestra de dicho estudio son muy similares a las de nuestra investigación, es posible que en futuros seguimientos se puedan confirmar las anomalías del componente P3-NoGo en aquellos sujetos que persistan en el CIA.

4.3.3. En el grupo CIA (respecto a los CNs) no se registró, de forma clara, mayor amplitud de P1 relacionada con el procesamiento de los estímulos asociados al consumo de alcohol

P1 es un componente temprano de los PEs sensible a variaciones en las características físicas de los estímulos, pero que también puede ser modulado por influencias de tipo atencional (Luck, 2014). Nuestra tercera hipótesis propone que la mayor prominencia de los estímulos Al se manifestará a través de mayores amplitudes de P1. Sin embargo, no se encontraron diferencias claras en relación con el grupo de consumo, a excepción de una interacción significativa de segundo orden de las variables grupo, tipo de ensayo y tipo de estímulo. Según esta, las diferencias entre NoGo y Go ya se reflejarían a nivel de P1, tal y como se observa en el grupo CN. Sin embargo, en el grupo CIA, esta diferencia entre NoGo y Go solo se mantiene ante estímulos NoAl, lo cual podría ser indicativo de una anomalía en las fases más tempranas del procesamiento de estímulos de tipo alcohólico.

Cabe mencionar que los análisis de correlación mostraron que un inicio en el consumo de alcohol a edad temprana se relacionó con mayores amplitudes de P1 en un contexto en el que se responde de forma predominante a los estímulos alcohólicos. Esto es coherente con investigaciones previas en el paradigma *oddball*, que informaron de la presencia, en los jóvenes CIA, respecto a los CNs, de mayores amplitudes de P1 ante los estímulos alcohólicos (Petit, Kornreich, Muraige et al., 2012; Shin et al., 2010). Sin embargo, estos resultados no son consistentes con los del estudio longitudinal de Petit, Kornreich et al. (2014), en el que informaron de la menor amplitud de P1 en los CIA (respecto a los CNs) en respuesta tanto a los estímulos Al como a los NoAl tras solo un año de mantenimiento del patrón de consumo. Estas incongruencias entre ambos estudios pueden deberse a aspectos relacionados con las características de las muestras seleccionadas, como es el caso de la inclusión, en el estudio de Petit, Kornreich et al., (2014), de sujetos con historia familiar de consumo de alcohol. La replicación de estos datos de corte longitudinal es necesaria para poder llegar a una conclusión clara.

4.3.4. Una visión integrada de la tarea Go/NoGo a través de los PEs

Los resultados del análisis de voltaje de los componentes de PEs implicados en la inhibición de respuesta (y la modulación de estos por estímulos motivacionales relacionados con el alcohol) sugieren que los jóvenes CIA presentarían anomalías que afectan a diferentes fases del procesamiento. Estas, a su vez, parecen estar moduladas por la historia e intensidad del patrón de consumo de alcohol.

En los componentes tempranos, de tipo perceptivo, la poca evidencia al respecto abarca desde la presencia de correlaciones sutiles e interacciones de segundo orden (como en nuestra investigación) a incrementos (Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Shin et al., 2010) o disminuciones (Petit, Kornreich et al., 2014) de la amplitud del componente P1.

Respecto a componentes más tardíos y puramente cognitivos, se observó en nuestro estudio que el grupo CIA presentó, durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a los Al), mayor amplitud del componente N2-NoGo. Esta mayor amplitud parece reflejar un mecanismo compensatorio de los procesos de monitorización del conflicto para superar la tendencia a responder en un contexto donde el alcohol predomina. Sin embargo, de acuerdo a la evidencia de estudios previos, estos mecanismos compensatorios podrían verse superados cuando la historia de consumo CIA es mayor (o si se incrementan las exigencias de la tarea), tal y como refleja la menor N2-NoGo o la peor ejecución conductual recogida por los trabajos de Lannoy, Dormal et al. (2018) y Lannoy, Maurage et al. (2018). En cuanto al componente P3-NoGo, sus anomalías podrían ser el resultado de la persistencia en el consumo, al observarse únicamente un incremento de su amplitud en los jóvenes CIA sólo durante la segunda evaluación de un estudio longitudinal (López-Caneda et al., 2012). Además, tal y como observamos en el presente estudio, en la interacción de P3-NoGo con estímulos motivacionales podrían darse diferencias de sexo/género que apuntan a la presencia de anomalías específicas en los hombres CIA.

En resumen, durante los primeros años del establecimiento de un patrón CIA, los mecanismos compensatorios todavía parecen estar disponibles en tareas inhibitorias relativamente sencillas. En estas, los estímulos AI parecen ejercer su influencia sobre los procesos de monitorización del conflicto más que en la inhibición per se. Se requiere de diseños longitudinales para poder confirmar si los mecanismos compensatorios podrían verse comprometidos por la presencia mantenida del CIA en el tiempo, así como para explorar el posible desarrollo de sesgos hacia el alcohol o alteraciones específicas de la inhibición de respuesta. De acuerdo con los modelos del procesamiento dual, parece que un contexto en el que las imágenes alcohólicas son predominantes los estímulos AI podrían incrementar aún más la preponderancia de la respuesta Go mediante la sobreactivación del sistema automático-afectivo. Es posible que los jóvenes CIA sean capaces de inhibir satisfactoriamente esta respuesta predominante recurriendo a la actividad compensatoria del sistema reflexivo, lo que lleva a que, al menos en nuestra muestra, no emerjan de forma clara otras anomalías importantes de PEs ni peor ejecución conductual de la tarea Go/NoGo.



5. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL

5.1. MÉTODO

5.1.1. Muestra

Respecto al procesado de los datos para el análisis de conectividad funcional (CF), de los 159 casos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para la evaluación psicofisiológica, 3 fueron excluidos por mala ejecución conductual y 10 fueron rechazados por un exceso de artefactos en el EEG. Para ello, se estableció como criterio la preservación de al menos el 60% de los segmentos con una respuesta correcta. En el caso específico de los ensayos NoGo, dada su menor frecuencia, el criterio fue de un mínimo de 20 segmentos preservados. La muestra final la conformaron 146 sujetos, 78 del grupo CN (38 mujeres) y 68 del grupo CIA (43 mujeres). Las características sociodemográficas de los participantes se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Características sociodemográficas y de consumo de los grupos CN y CIA con sus respectivas medias y desviaciones típicas (DTs).

| Variables sociodemográficas/de consumo | CN | CIA |
|--|--------------|---------------|
| <i>n</i> | 78 | 68 |
| Género (hombre/mujer) | 40/38 | 25/43 |
| Edad | 18-19 | 18-19 |
| Consumo de tabaco ¹ | 0 | 4 |
| Consumo de cannabis (>3 y <12 en los últimos 90 días) ² | 1 | 11 |
| SCL-90-R: GSI (percentil) * | 44.0 (26.89) | 57.01 (23.78) |
| Edad de inicio de consumo de alcohol ** | 16.25 (1.14) | 15.43 (1.16) |
| eCIA (últimos 180 días) ** | 0.76 (1.67) | 22.60 (11.87) |
| Nº de bebidas durante pico de consumo (intervalo 2h)** | 2.26 (1.30) | 5.03 (1.36) |
| AUDIT** | 1.96 (2.69) | 9.35 (4.55) |

¹ Máximo 6 cigarrillos por día: ninguno de los participantes cumplió los criterios de dependencia a la nicotina, de acuerdo con las puntuaciones en el NDSS-S.

² Ninguno de los participantes cumplió los criterios de uso problemático de cannabis, de acuerdo con el criterio del Observatorio Español De Las Drogas y las Adicciones basado en las puntuaciones del CAST.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. eCIA= Episodios de consumo intensivo de alcohol. SCL-90-R: GSI = *Symptom Checklist-90-Revised: Global Severity Index*. AUDIT = *Alcohol Use Disorders Identification Test*.

5.1.2. Procesado de los datos

La preparación de los registros de EEG para los análisis CF se realizó, en una primera fase, mediante el software *BrainVision Analyzer* (v. 2.1). En aquellos registros en los que se detectó algún canal de EEG fallido (por falta parcial o total de actividad de EEG) se deshabilitó ese canal. Se aplicó un filtro digital de paso de banda de 0.1-47 Hz (12 dB/oct). A continuación, se identificaron y eliminaron los artefactos oculares mediante el análisis de componentes independientes (ICA). Este mismo método se utilizó, cuando fue posible, para retirar artefactos de electrocardiografía (EKG) y artefactos localizados de electromiografía (EMG). Hecho esto, se recalculó la referencia respecto al promedio de los canales de EEG.

A partir del registro de EEG continuo se formaron segmentos de 3200 ms (1300 ms pre-estímulo y 1900 ms post-estímulo) en torno a la presentación de los estímulos de interés (los estímulos Go seguidos de una respuesta correcta entre los 100 y 1500 ms y los estímulos NoGo no seguidos de respuesta entre los 0 y 1500 ms). Este intervalo de segmentado incluyó un añadido de 900 ms anteriores y posteriores al segmento de interés (de -400 a 1000 ms) a modo de relleno o *padding*. Este relleno es recomendable para evitar artefactos en los límites del segmento durante la aplicación de los procedimientos necesarios para el cálculo del espectro de frecuencias (que se describirán más adelante).

Obtenidos los segmentos, se corrigió la línea de base (ajustando a 0 μ V el intervalo de -400 a 0 ms) y se eliminaron aquellos segmentos que excedieran los $\pm 100 \mu$ V. Hecho esto, los datos para cada sujeto y categoría (Go-Al, Go-NoAl, NoGo-Al y NoGo-NoAl) fueron exportados de *BrainVision Analyzer* (v.2.1) para ser tratados en MATLAB, específicamente con la herramienta para el análisis de EEG *Fieldtrip* (Oostenveld et al., 2011).

5.1.3. Reconstrucción de fuentes

Dado que la señal de EEG registrada en el cuero cabelludo a través de los electrodos no refleja directamente la localización de la actividad de las neuronas que la producen, para el cálculo de la CF es fundamental

llevar a cabo la reconstrucción de fuentes. La reconstrucción de fuentes a partir del registro de EEG en el cuero cabelludo requiere la resolución del problema directo y del problema inverso.

La resolución del problema directo implica calcular la distribución de un potencial eléctrico a partir de una fuente conocida y para un modelo conocido de la cabeza. Para ello se utilizó el método proporcionado por el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid (CBT/UPM). Este recurre al *Boundary Element Method* (BEM) (Fuchs, et al., 2002) que requiere especificar la posición de los electrodos, un modelo de cabeza y un modelo de fuentes. Para la posición de los electrodos se parte de una plantilla estandarizada de 346 electrodos, en la que se situaron los 60 electrodos craneales de nuestro estudio. Para el modelo de cabeza se utilizó al atlas del Instituto Nacional de Montreal (MNI) y a partir de este se genera en Matlab el modelo de fuentes. Para ello se crea una plantilla tridimensional homogénea del cerebro (con una separación de 1 mm entre fuentes), lo que resulta en 2459 fuentes situadas dentro de la cavidad craneal. De estas se seleccionaron las 1204 fuentes corticales, que se agruparon en 76 regiones, tomando como referencia el atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

En cuanto al problema inverso, el objetivo es estimar los parámetros de una fuente a partir de las mediciones realizadas en los electrodos situados en el cuero cabelludo, en los que además de la señal que se quiere medir se captarán otras señales consideradas ruido. Para eliminar esas señales indeseadas se recurre a los filtros espaciales de tipo *beamformer*. El principio básico del *beamformer* es permitir el paso de la señal de interés (*pass-band*) en ciertas localizaciones y orientaciones espaciales (x, y, z) mientras que se suprime la señal (*stop-band*) de otras localizaciones y orientaciones. El criterio con el que se aplican los *pass-band* y *stop-band* de los *beamformers* vendrá dado en base a la información de la matriz de canales por fuentes (Huang et al., 2004). Concretamente se recurrió un *beamformer* LCMV (*Linear Constrained Minimum Variance*) (Van Veen et al., 1997) como solución al problema inverso. Se aplicó un filtro digital FIR (*Finite Impulse Response*) de orden 400 mediante una ventana de *Hamming*

aplicada en dos pasos para eliminar posibles distorsiones de fase. Tras aplicar el filtro se retiró el relleno de 900 ms iniciales y finales (que añadimos para evitar artefactos en los límites).

Por último, se calculó la actividad neural a nivel de fuentes para las bandas clásicas de frecuencia: theta (de 4 a 8 Hz), alfa (de 8 a 12 Hz), beta lenta (de 12 a 20 Hz), beta rápida (de 20 a 30 Hz), beta completa (de 12 a 30 Hz) y gamma (de 30 a 45 Hz). Estas se calcularon por separado para una serie de franjas temporales específicas. Concretamente se exploraron dos franjas amplias, una de los 100 a los 550 ms y otra tardía de los 550 a los 1000 ms. La franja de los 100 a 550 se seleccionó por englobar a los componentes de PEs incluidos en la hipótesis (P1, N2-NoGo y P3-NoGo). Además, con el objetivo de hacer una inspección más exhaustiva de esta última y poder relacionarlos con los distintos componentes de PEs se exploraron otras cinco franjas más estrechas (de 150 ms cada una): de los 50 a 200 ms, de los 150 a 300 ms, de 250 a 400 ms, de los 350 a los 500 ms y de los 450 a los 600 ms. La franja de los 550 a los 1000 ms se incluyó con una finalidad meramente exploratoria.

5.1.4. Conectividad funcional

La CF fue calculada bajo la hipótesis de la sincronización de fase (Boccaletti et al., 2002) mediante el *Phase Locking Value* (PLV) (Bruña et al., 2018; Lachaux et al., 1999). Esta medida surge del cálculo de la distribución de las diferencias en la fase instantánea de dos señales dependientes en el tiempo. El resultado del cálculo del PLV siempre será una medida entre 0 y 1; en la que un valor 0 implicará la independencia absoluta de fase y 1 la dependencia absoluta de fase. En el presente estudio, se estimó la fase instantánea de las señales mediante la transformada de Hilbert (para una descripción en profundidad ver Bruña et al., 2018).

Siguiendo los objetivos de la tesis, para investigar los patrones de CF asociados a la inhibición de respuesta únicamente se computaron los PLV asociados a ensayos NoGo. Específicamente, para explorar la posible modulación del contenido motivacional de los estímulos

asociados o no al alcohol se calcularon las matrices de PLV correspondientes a las categorías de inhibición de respuesta NoGo-Al (de la condición Go-NoAl/NoGo-Al) y NoGo-NoAl (de la condición Go-Al/NoGo-NoAl). Dentro de cada categoría, se obtuvo una matriz de PLVs para cada banda de frecuencia definida previamente (theta, alfa, beta lenta, beta rápida, y gamma) y en cada ventana temporal de interés. En cada caso, se obtuvo un valor de PLV para cada par de fuentes cerebrales, resultando en una matriz de 1204 x 1204 elementos, con una diagonal definida por valores de PLV de 1 (dado que el PLV de cada fuente consigo misma siempre implica una dependencia absoluta de fase).

Estas matrices de CF a nivel de fuentes (para cada sujeto, en cada condición experimental, en las bandas de frecuencia de interés y dentro de cada una de las ventanas definidas) se utilizaron para el cálculo de las matrices a nivel de regiones, tal y como se describe a continuación.

5.1.4.1. Conectividad funcional a nivel de regiones

Con el objetivo de transformar los datos de CF a un espacio reducido, se calcularon las matrices de PLV a nivel de regiones cerebrales (definidas por el atlas AAL). Para ello, se calculó la media de los PLVs de todos los pares de fuentes (1204 x 1204) que conectan cada par de regiones (76 x 76). Esto es, el PLV A_i-B_j es el valor a nivel de fuentes del PLV entre la fuente i en la región A y la fuente j en la región B . Al recurrir a las 76 regiones corticales definidas por el atlas AAL (que parte de 90 regiones, si se incluyen las subcorticales), el resultado es una matriz simétrica de 76 x 76 con los valores de PLV promedios de cada par de regiones.

5.1.5. Análisis estadístico de la conectividad funcional

Como se ha indicado en el apartado 5.1.4., únicamente se consideraron para el análisis las categorías NoGo-Al y NoGo-NoAl (inhibición de respuesta). Para explorar las posibles diferencias en la CF, se realizaron comparaciones intergrupo para cada tipo de estímulo

(CIA vs. CN para los estímulos NoGo-Al y para los NoGo-NoAl) y comparaciones intragrupo (NoGo-NoAl vs. NoGo-Al para el grupo CIA y para el grupo CN).

Para el análisis se utilizó la matriz de datos de CF (matriz PLV) de 76 x 76 elementos. Como el PLV es una medida simétrica y el objetivo en este caso es la CF entre regiones, el resultado fueron 2850 valores de CF (tras obviar los valores de la diagonal y la mitad de los valores de la matriz). Estos datos fueron introducidos en un modelo ANOVA. Dado que los datos de CF no suelen seguir una distribución normal, se llevó a cabo una desparametrización del ANOVA mediante la comparación de los valores F obtenidos para cada valor de CF con una distribución nula de los valores F obtenida mediante un procedimiento de reasignación aleatoria de los datos en 10000 divisiones. En todos los casos, se corrigieron las probabilidades, para controlar los efectos de comparaciones múltiples, mediante el procedimiento *false discovery rate* (FDR) con un umbral del 10% ($q = 0.1$).

5.2. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados del análisis de CF a través del PLV calculado durante los ensayos NoGo a nivel de regiones. Se mostrarán en primer lugar los contrastes intragrupo (NoAl vs. Al) para continuar con los contrastes intergrupo (CIA vs. CN).

5.2.1. Contrastes intragrupo: diferencias en base al tipo de estímulo (NoAl vs. Al)

La comparación de la CF en función del tipo de estímulo ante el que se inhibe la respuesta motora (NoAl vs. Al) dentro del grupo CIA, por un lado, y el grupo CN, por otro, permitió detectar la presencia de varios patrones de hiperconectividad ante los estímulos NoAl en el grupo CIA que involucraron a las bandas de frecuencia beta rápida y theta. De forma puntual, en el grupo CN se encontró un patrón de hiperconectividad en la banda gamma durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (frente a los Al).

5.2.1.1. Grupo CIA (NoAl vs. Al)

El grupo CIA presentó varios patrones de hiperconectividad durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (cuando se comparó con la inhibición de respuesta ante estímulos Al). Estos se registraron, por un lado, en la banda theta (4-8 Hz), en las ventanas de 150 a 300 ms y de 550 a 1000 ms, y, por otro, en la banda beta rápida (20-30 Hz), en la ventana de 100 a 550 ms. A continuación, se muestran con mayor detalle estos resultados:

En la **banda theta**, en la franja de 150 a 300 ms, la mayor CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (vs. Al) mostró predominancia en el hemisferio derecho e implicó principalmente regiones frontales: ínsula, CCA y GFI derechos; GFS y GFM bilaterales y área motora suplementaria (AMS) izquierda. A su vez, estas regiones frontales mostraron mayor conectividad con regiones parietales (giro angular -GAng- y GPS) y temporales (giro fusiforme, hipocampo y giro parahipocampal) del hemisferio derecho (Figura 9) ($p < 0.015$, FDR = 0.1).

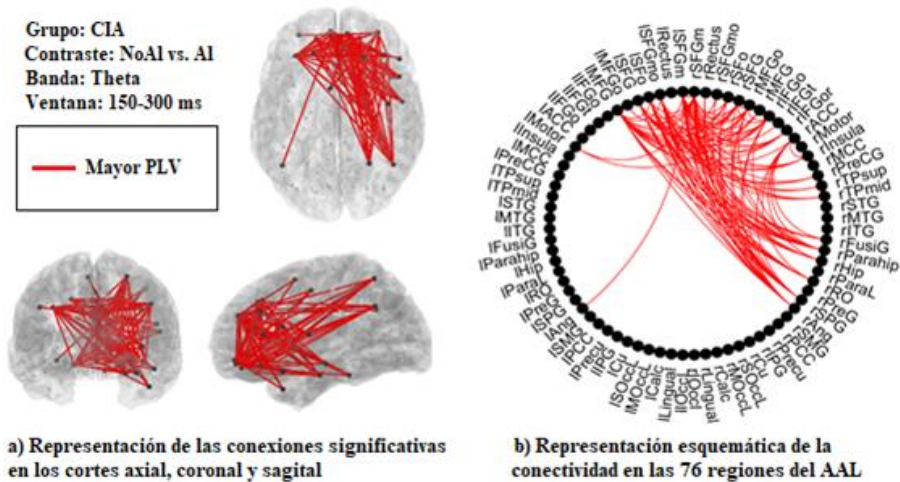


Figura 9. Conectividad funcional en theta (4-8 Hz) en la ventana de 150 a 300 ms. Conexiones significativamente diferentes entre estímulos (NoAl > Al) en los ensayos NoGo en el grupo CIA. Para facilitar su visualización solo se muestra el 20% de los enlaces con mayor nivel de significación NoAl > Al ($p < 0.003$). Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

En cuanto al análisis de la banda theta en la ventana tardía (550 a 1000 ms) se observó en los CIAs mayor CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a NoGo ante Al) con predominancia del hemisferio izquierdo. A nivel espacial esta se dio entre regiones frontales bilaterales (GFI, CCA). También entre regiones frontales izquierdas (GFI, GFM, GFS, CCA e ínsula) y regiones parietales izquierdas como el precúneo, GPI, GPS y GAng. Estas regiones parietales también mostraron una mayor conectividad con regiones occipitales y temporales mediales izquierdas (Figura 10) ($p < 0.003$, FDR = 0.1).

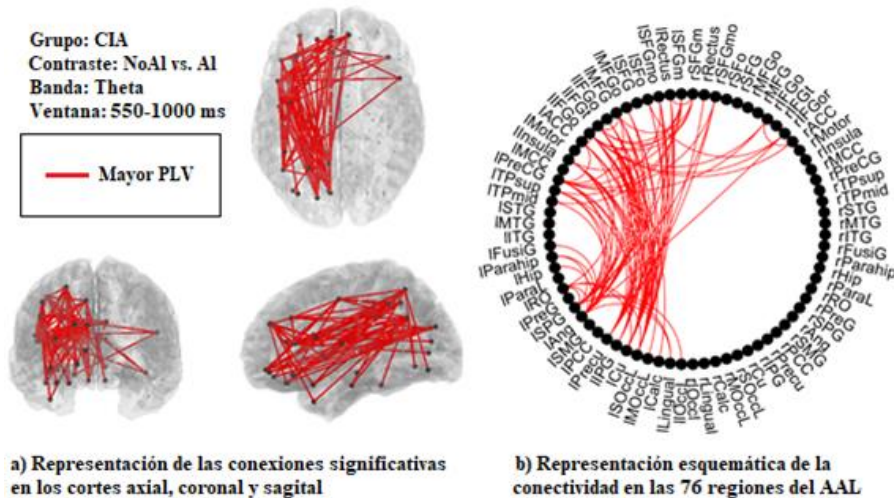


Figura 10. Conectividad funcional en theta (4-8 Hz) en la ventana de 550 a 1000 ms. Conexiones significativamente diferentes (NoAl > Al) en los ensayos NoGo en el grupo CIA. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

En cuanto a la banda **beta rápida** (20-30 Hz), el grupo CIA registró mayor CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (frente a los Al) en la ventana de 100 a 550 ms. Como se representa en la Figura 11, los CIA mostraron mayor conectividad entre el GFI y la cisura calcarina, ambas del hemisferio derecho ($p < 0.00004$, FDR = 0.1).

5. Análisis de Conectividad Funcional

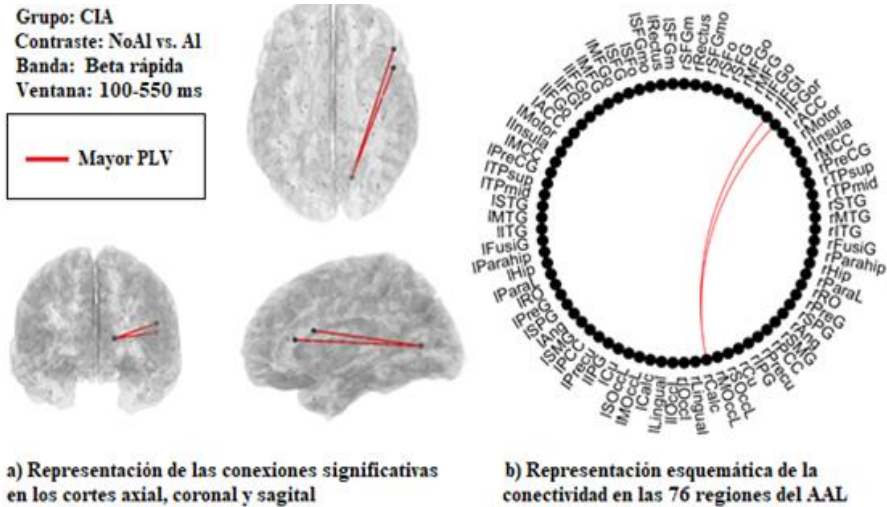


Figura 11. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 100 a 550 ms. Conexiones significativamente diferentes (NoAI > AI) en los ensayos NoGo en el grupo CIA. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

5.2.1.2. Grupo CN (NoAI vs. AI)

Durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAI (frente a los AI), el grupo CN presentó un patrón de hiperconectividad en la banda gamma (30-45 Hz) en la ventana de 350 a 500 ms. Este patrón afectó a la comunicación interhemisférica del lóbulo frontal (Figura 12). Además, se observó una mayor conectividad entre el CCA (bilateral) y regiones temporales mediales izquierdas (hipocampo, giro parahipocampal) ($p < 0.0017$, FDR = 0.1).

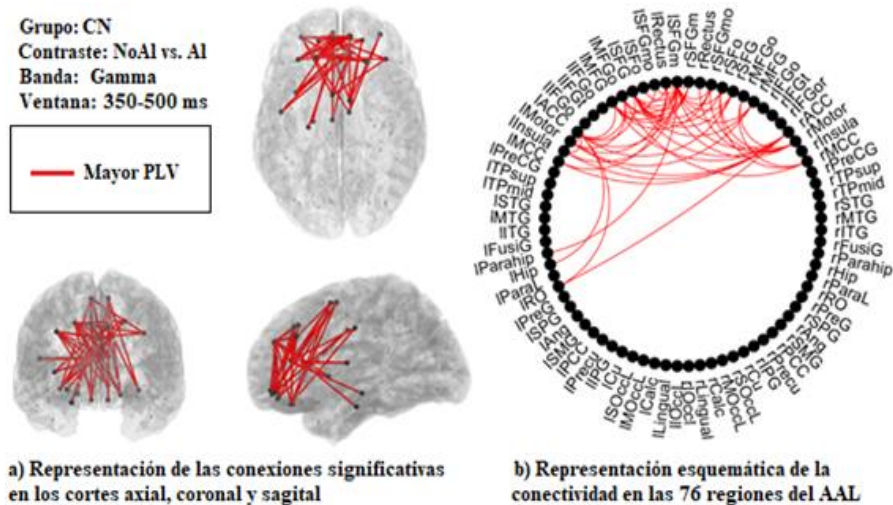


Figura 12. Conectividad funcional en Gamma (30-45 Hz) en la ventana de 350 a 500 ms. Conexiones con PLVs significativamente diferentes entre estímulos (NoAl > Al) en ensayos NoGo en el grupo CN. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

5.2.2. Contrastes entre grupos (CIA vs. CN)

La comparación de la sincronización en fase entre grupos (CIA vs. CN) durante la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl, por un lado, y ante Al, por otro, permitió detectar la presencia de varios patrones de hiperconectividad en el grupo CIA (respecto al grupo CN) que implicaron a las bandas de frecuencia beta rápida y theta. Estos patrones de hiperconectividad del grupo CIA mostraron características temporales y espaciales específicas en función de si el estímulo que requería la inhibición de respuesta era NoAl o Al. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en las demás bandas de frecuencia.

5.2.2.1. Estímulos NoGo-NoAl (CIA vs. CN)

Durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl, el grupo CIA presentó una mayor CF que el grupo CN en la banda beta

rápida en la subfranja de 250 a 400 ms ($p < 0.014$, FDR = 0.05) y en la ventana tardía, de 550 a 1000 ms ($p < 0.0004$, FDR = 0.05). Estos resultados se muestran con más detalle a continuación:

En la ventana de 250 a 400 ms, el grupo CIA presentó mayor conectividad funcional respecto al grupo CN, en la banda beta rápida entre una gran extensión de regiones cerebrales bilaterales. La selección del 20% de enlaces más significativos permitió detectar una mayor presencia de conexiones en el hemisferio izquierdo (ver Figura 13). Regiones del hemisferio izquierdo como el AMS, GFI, ínsula, giro temporal medio (GTM), GTS o el precúneo muestran un gran número de conexiones con múltiples regiones frontales, temporales y parietales de ambos hemisferios (Figura 13) ($p < 0.014$, FDR = 0.05).

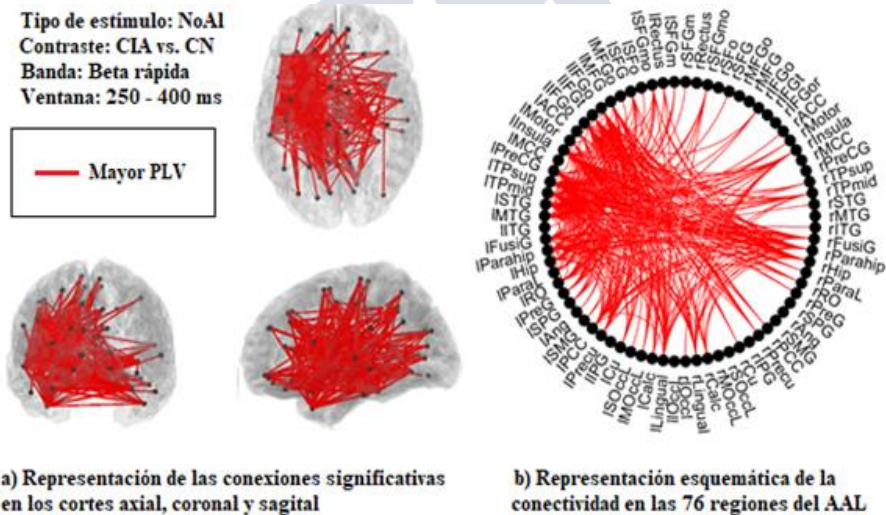


Figura 13. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 250 a 400 ms. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (CIA > CN) en ensayos NoGo de tipo NoAl. Para facilitar su visualización solo se muestra el 20% de los enlaces con mayor nivel de significación CIA > CN ($p < 0.003$). Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

En la ventana tardía, de 550 a 1000 ms, el grupo CIA presentó mayor CF que el grupo CN en la banda beta rápida durante la inhibición

de respuesta ante estímulos NoAl. A nivel espacial esta se manifestó entre regiones específicas del hemisferio izquierdo. Concretamente se registró una mayor conectividad entre el polo temporal, GTS, giro fusiforme, hipocampo y giro parahipocampal, extendiéndose a la ínsula, el GFI, giro lingual y la cisura calcarina (Figura 14) ($p < 0.0004$, $FDR = 0.05$).

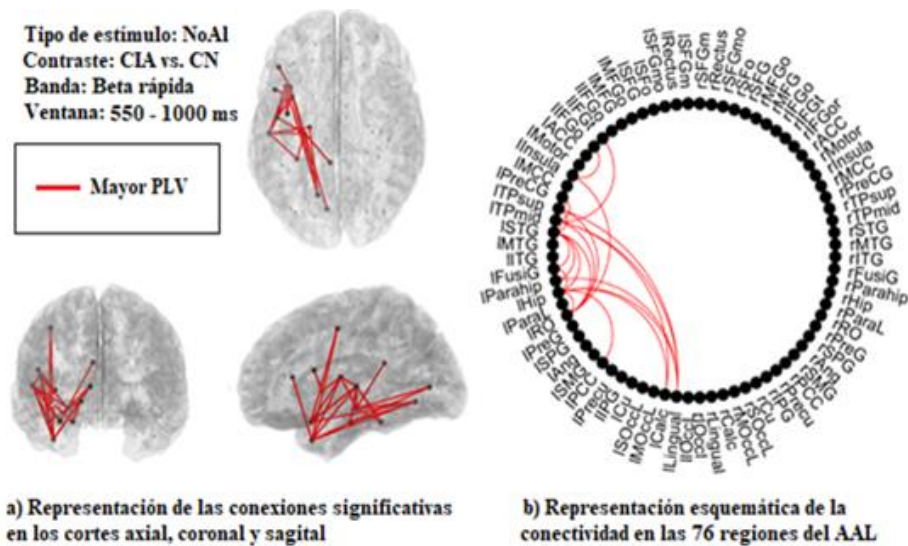


Figura 14. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 550 a 1000 ms. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (CIA > CN) en ensayos NoGo de tipo NoAl. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

5.2.2.2. Estímulos NoGo-Al (CIA vs. CN)

Durante la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos Al, se registró mayor conectividad en el grupo CIA, respecto al grupo CN, en la banda beta rápida en la ventana de 350 a 500 ms. y en la banda theta en la ventana de 100 a 550 ms. Los resultados se muestran con más detalle a continuación:

5. Análisis de Conectividad Funcional

En la banda beta rápida, los CIA mostraron mayor CF que los CN en la ventana de 350 a 500 ms. Esta mayor CF se registró, a nivel bilateral, entre el CCP y el GFS, y, además, en el hemisferio izquierdo, entre el CCP y el CCA, giro fusiforme y giro parahipocampal (Figura 15) ($p < 0.00014$, FDR = 0.05).

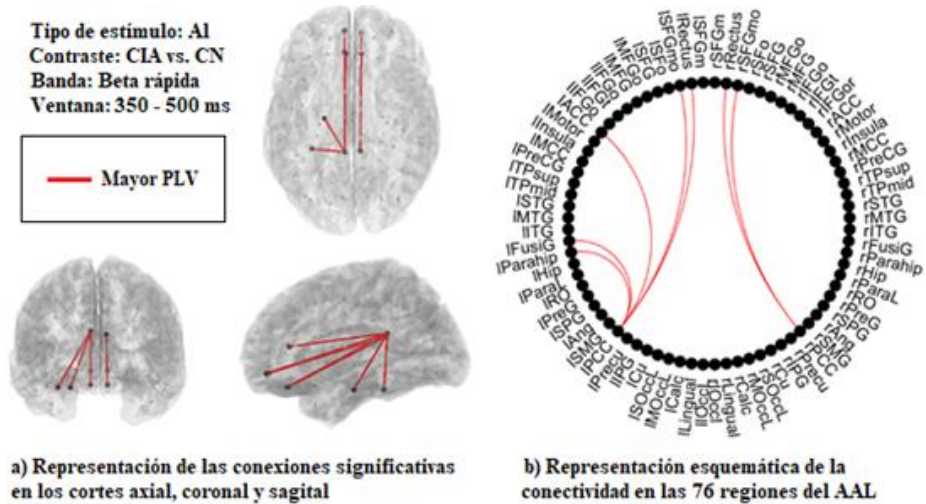


Figura 15. Conectividad funcional en beta rápida (20-30 Hz) en la ventana de 350 a 500 ms. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (CIA > CN) en ensayos NoGo de tipo AI. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

En la banda theta, los CIA mostraron mayor CF que los CNs durante la inhibición de respuesta ante estímulos AI en la ventana de 100 a 550 ms. Este patrón de hiperconectividad implicó principalmente al hemisferio derecho (múltiples regiones temporales, parietales y occipitales), con participación bilateral de regiones frontales (GFS, GFM, GFI, CCA), ínsula y GTS (Figura 16) ($p < 0.004$, FDR = 0.1).

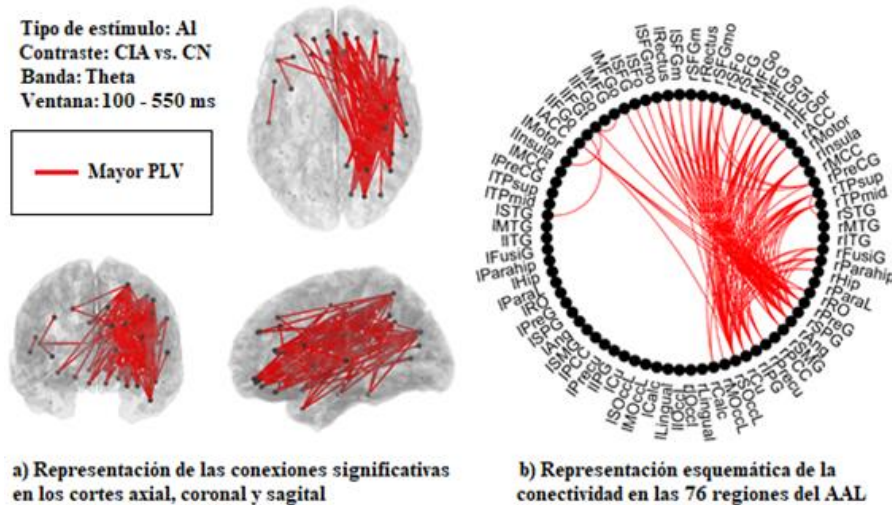


Figura 16. Conectividad funcional en Theta (4-8 Hz) en la ventana de 100 a 550 ms. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (CIA > CN) en ensayos NoGo de tipo AI. Ver Anexo VII para consultar las abreviaturas de las 76 regiones del AAL.

5.3. DISCUSIÓN

En el presente estudio se recurrió al análisis del *phase locking value* (PLV) para examinar la CF (Lachaux et al. 1999) a partir del EEG registrado durante la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos con contenido motivacional relacionado con el alcohol en jóvenes universitarios. Para ello se calculó el PLV asociado a los ensayos NoGo de una tarea Go/NoGo en la que los estímulos experimentales eran imágenes de bebidas (AI o NoAI). Esto ha permitido explorar, de acuerdo con los modelos de procesamiento dual, la influencia del contenido motivacional de los estímulos sobre la inhibición de respuesta en base a dos condiciones: 1) La condición Go-AI/NoGo-NoAI, en la que se emite una respuesta motora frecuente (Go) ante los estímulos hipotéticamente más relevantes para los CIA (AI). Cuando se presentan (de forma menos frecuente) estímulos NoAI, la tendencia a responder (a Go-AI) debe ser inhibida (NoGo). 2) La condición Go-NoAI/NoGo-AI, en la que la respuesta motora frecuente (Go) se

requiere ante estímulos NoAl. Cuando, de forma menos frecuente, se presentan los estímulos hipotéticamente más relevantes para los CIA (Al), la tendencia a responder (a Go-NoAl) debe ser inhibida (NoGo).

De acuerdo con las condiciones descritas, se han obtenido resultados significativos diferenciables en base al tipo de estímulo a inhibir (NoAl vs. Al) y al grupo de consumo (CIA vs. CN). En líneas generales estos resultados apuntan a la presencia de varios patrones de hiperconectividad funcional en el grupo CIA en las bandas de frecuencia electroencefalográfica theta y beta rápida. Estos patrones podrían estar reflejando el mayor reclutamiento de recursos de tipo atencional y de monitorización del conflicto (manifestados por la banda theta) necesarios para implementar un control de tipo inhibitorio (banda beta rápida) sobre las respuestas asociadas a los estímulos motivacionalmente más prominentes (Al). En términos de la hipótesis compensatoria y de los modelos del procesamiento dual, los resultados, que se detallarán a continuación, sugieren que los CIA estarían recurriendo al mayor reclutamiento neural del sistema reflexivo para lograr superar la sobreactivación del sistema automático/afectivo y así lograr una ejecución conductual en la tarea Go/NoGo similar a la del grupo CN.

5.3.1. En el grupo CIA se observó mayor actividad del sistema reflexivo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a la inhibición de respuesta ante estímulos Al).

Al comparar la influencia del tipo de estímulo (NoAl vs. Al) durante las omisiones correctas, las principales diferencias significativas en CF se encontraron en el grupo CIA. De este modo, en los jóvenes CIA, los valores de CF en las bandas theta y beta rápida durante los ensayos de inhibición de respuesta ante estímulos NoAl fueron significativamente mayores que durante los ensayos de inhibición ante estímulos Al. Como veremos con detalle a continuación, las características temporales y de distribución espacial de estos patrones de conectividad en los jóvenes CIA apuntan a un mayor reclutamiento neural que afecta principalmente al proceso de

monitorización del conflicto entre respuestas. Este permitiría, durante los ensayos NoGo ante NoAl, la integración de la información necesaria para favorecer la inhibición de respuesta frente a la tendencia a emitir de la respuesta predominante (Go-Al).

5.3.1.1. En el grupo CIA se registró mayor conflicto durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a la inhibición de respuesta ante Al)

En el grupo CIA, el contraste de los valores de PLV de NoGo-NoAl vs. NoGo-Al, puso de manifiesto un patrón de hiperconectividad durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a los Al) en la banda theta en la ventana temporal de 150 a 300 ms. Este patrón se registró entre regiones frontales bilaterales (GFM, GFS), el AMS izquierda, regiones frontales derechas como la corteza motora, el GFI, el CCA y la ínsula. Además, estas regiones frontales mostraron mayor conectividad con regiones parietales (GAng y GPS) y temporales (hipocampo, giro parahipocampal, giro fusiforme) del hemisferio derecho. La evidencia previa proveniente de la neuroimagen ha mostrado de forma consistente la mayor activación de dichas regiones (frontales, parietales y temporales) durante los ensayos NoGo de las tareas Go/NoGo, y se han atribuido principalmente a procesos atencionales y de control cognitivo (ver metaanálisis de Criaud y Boulinguez, 2013).

Desde el punto de vista electrofisiológico, la actividad en la ventana temporal de 150 a 300 ms en la tarea Go/NoGo ha sido estudiada en relación al componente de PEs N2-NoGo (Luck et al., 2014), cuyo origen neural se ha situado en el GFI (Enríquez-Geppert et al., 2010; Lavric et al., 2004) y el CCA (Nieuwenhuis et al., 2003). Una de las funciones atribuidas al CCA es la de monitorizar, en directo, el grado de conflicto entre respuestas incompatibles (como ocurre entre los ensayos Go y NoGo) (Botvinick et al., 2004). En función del grado de conflicto detectado el CCA envía información a otras regiones (como el GFI) regulando así la implementación de diferentes formas de control cognitivo como la inhibición de respuesta. La actividad

oscilatoria en la banda theta, originada en el CCA, se ha propuesto como el mecanismo mediante el cual se transmite la necesidad de control cognitivo a otras regiones, y estaría por tanto detrás de la generación del componente N2-NoGo (Cavanagh y Frank, 2014). La mayor conectividad detectada en la banda theta en la ventana y regiones descritas parece indicar que para los CIA se da mayor conflicto entre respuestas en la condición Go-Al/NoGo-NoAl que en la condición alternativa (Go-NoAl/NoGo-Al). Estos resultados son consistentes con los análisis de voltaje de los PEs realizados en esta misma muestra y tarea: durante las omisiones correctas, los CIA presentaron mayor amplitud del componente N2-NoGo ante estímulos NoAl (respecto a los Al). Estas diferencias no se observaron en el grupo CN.

Además de la mayor CF entre regiones como el CCA o el GFI derecho, los resultados describen mayor conectividad en una amplia red neural que abarca otras regiones frontales, parietales y temporales (con predominio del hemisferio derecho). Partiendo de la hipótesis que postula la coherencia de fase como un medio de comunicación neural (Fries, 2015), la actividad oscilatoria en la banda theta se ha propuesto como un mecanismo de transmisión e integración de la información que puede abarcar regiones distantes, permitiendo la creación de redes funcionales temporales (Engel et al., 2001; Wang, 2010). De acuerdo con Cavanagh y Frank (2014) la actividad de la banda theta con origen en el CCA parece reflejar la sincronización de información relevante para nuestras metas en torno a puntos críticos en la toma de decisiones, como es la selección de una acción frente a otra. Esta selección de acción es más probable que se ejecute cuando las fuentes de información relevantes para la elección (como podrían ser el contexto, la memoria de trabajo, o las recompensas, entre otras) son correctamente integradas (Womelsdorf et al., 2010). De este modo, la actividad en la banda theta observada en la ventana de 150 a 300 ms reflejaría la coordinación de los *inputs* de todas las áreas implicadas en el proceso de monitorización del conflicto. Esta actividad permitiría priorizar la integración de la información relevante para la resolución del conflicto Go-Al vs. NoGo-NoAl y la posterior asignación de recursos para producir una respuesta acorde a los objetivos de la tarea (y suprimir la emisión de la respuesta incompatible).

Por tanto, los resultados descritos sugieren que, en los CIA, durante los ensayos correctos de inhibición de respuesta ante estímulos NoAl el conflicto con la respuesta predominante (responder ante estímulos Al) es mayor que el que se produce en la condición alternativa. Este mayor conflicto, cuyo origen podría estar en la sobreactivación del sistema automático-afectivo (debido a la mayor prominencia motivacional de los estímulos Al para los CIA) requeriría de mayor reclutamiento de recursos atencionales y de control cognitivo por parte del sistema reflexivo. Concretamente, a través de la mayor actividad de la banda theta con origen frontal, se estaría facilitando la integración de la información relevante para la tarea (NoAl), en detrimento de la información relevante para el individuo (Al). Esta actividad compensatoria permitiría a los CIA ejecutar la tarea al mismo nivel que el grupo CN.

- 5.3.1.2. En el grupo CIA se registró mayor conectividad funcional relacionada con el control arriba-abajo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (en comparación con la inhibición de respuesta ante estímulos Al)

Junto al patrón de hiperconectividad observado en el grupo CIA en la banda theta durante las omisiones correctas ante estímulos NoAl (vs. Al) se observó un patrón de hiperconectividad en la banda beta rápida en la ventana de 100 a 550 ms. Este patrón se detectó de forma específica entre regiones corticales de la cisura calcarina derecha y el GFI derecho.

La banda beta ha sido ampliamente estudiada en tareas de inhibición de respuesta, como la Go/NoGo o la *Stop/Signal*. En este tipo de tareas se han observado modulaciones en la actividad de la banda beta que podrían relacionarse con la facilitación (Go) o la inhibición (NoGo) del movimiento. La evidencia muestra que previo al inicio de un movimiento (real o imaginario) y durante su ejecución, se observa un decremento en la potencia en beta (desincronización) (Cheyne, 2013). Este se genera de forma bilateral en las cortezas

sensoriomotoras, con predominancia del hemisferio contralateral al miembro ejecutor del movimiento (en nuestra muestra, los sujetos, predominantemente diestros, respondían con la mano derecha haciendo clic en el ratón) (Doyle et al., 2005).

En cuanto a los ensayos NoGo, la inhibición satisfactoria de una respuesta dominante, se acompaña de una desincronización en beta (en regiones sensoriomotoras) mucho menor que la producida en los ensayos Go o en las inhibiciones fallidas (Wagner et al., 2018). Esta evidencia iría a favor de la hipótesis acerca del papel anticinético que la actividad oscilatoria en la banda beta ejerce sobre el córtex sensoriomotor, promoviendo el estado motor de espera, o, en otras palabras, señalando el *status quo* motor (Engel y Fries, 2010). Una de las evidencias más contrastadas en este sentido es la presencia, en trastornos del movimiento como el Parkinson, de una actividad oscilatoria excesiva en la banda beta, que se ha relacionado con la rigidez motora y la distonía muscular (Hammond et al., 2007). En cuanto a las regiones neurales implicadas en este tipo de actividad oscilatoria, en el caso específico de la tarea Go/NoGo, durante las inhibiciones satisfactorias se ha descrito un incremento (sincronización) en la banda beta con origen en el GFI, con predominancia del GFI derecho. Esta se ha descrito tanto en registros de EEG intracraneales (Swann et al., 2009; Wessel et al., 2013) como sobre el cuero cabelludo (Castiglione et al., 2019).

Además del componente motor (anticinético), la actividad prefrontal de la banda beta se ha asociado con aspectos cognitivos como el control ejecutivo de la acción (Swann et al., 2009; Ruiz et al., 2011; Wessel et al., 2013), la memoria de trabajo (Lundqvist et al., 2016; Miller et al., 2018) o la resistencia a distractores (Zavala et al., 2017). Aunque se describa en procesos cognitivos diferentes, Schmitdt et al. (2019) proponen que la actividad prefrontal en la banda beta podría obedecer a un mecanismo común. Según este, el incremento de beta prefrontal supondría una señal global de supresión (de una respuesta motora, de contenidos provenientes de la memoria de trabajo o de estímulos distractores no relevantes para nuestras metas). Esta actividad permitiría, mediante mecanismos arriba-abajo, el filtrado o atenuación de información en múltiples dominios, como la percepción, la atención,

la memoria de trabajo y la memoria episódica (Lundqvist et al., 2018; Waldhauser et al., 2012). A nivel temporal, esta se produciría desde ventanas temporales tempranas (a partir de los 100 ms), lo que podría indicar que la inhibición se ejecuta rápidamente para atenuar la respuesta incompatible que compite con la respuesta relevante para la tarea (Waldhauser et al., 2012).

En nuestra tarea, el grupo CIA mostró, durante las omisiones correctas ante estímulos NoAI (comparados con las omisiones correctas ante AI) una mayor conectividad en beta rápida entre el GFI derecho y regiones occipitales implicadas en el procesamiento visual de los estímulos. Dado que el GFI derecho se ha relacionado de forma consistente con el control inhibitorio (Aron et al., 2014), este patrón de conectividad podría manifestar la influencia de mecanismos de control arriba-abajo sobre regiones implicadas en el procesamiento visual de los estímulos. En términos del modelo del procesamiento dual, el sistema reflexivo de los CIA se mostró más activo a nivel inhibitorio en la condición Go-AI/NoGo-NoAI que en la alternativa, resultado que no se observó en el grupo CN. Esta mayor actividad podría deberse a la aplicación de recursos inhibitorios sobre las características estimulatorias relacionadas con la respuesta predominante (de tipo AI), implicados en la mayor activación del sistema automático-afectivo en los CIA.

5.3.1.3. En el grupo CIA se observó mayor conectividad en la banda theta tras la inhibición satisfactoria de respuesta ante los estímulos NoAI (en comparación con la inhibición de respuesta ante los estímulos AI)

En el grupo CIA, en la ventana tardía (550 – 1000 ms), se observó un patrón de hiperconectividad en la banda theta tras la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAI (frente a los AI). A nivel espacial este patrón afectó de forma predominante al hemisferio izquierdo. Concretamente se observó mayor conectividad de regiones parietales izquierdas (GPS y GAng y precúneo) con regiones temporales (hipocampo y giro parahipocampal) y occipitales de este mismo hemisferio. Además, el GAng, el GPS y el precúneo (todos del

hemisferio izquierdo) mostraron mayor conectividad con la ínsula izquierda y con regiones frontales a nivel bilateral como el CCA, GFI y COF. A su vez se registró mayor conectividad entre dichas regiones frontales a nivel bilateral.

Dada la ventana temporal y el rol de la banda theta en la integración y comunicación neural (Wang, 2010), la mayor conectividad entre las regiones citadas podría responder a un mecanismo de evaluación del proceso de inhibición de respuesta, una vez que éste ya ha sido ejecutado. Este proceso de evaluación se encargaría de detectar discrepancias entre las opciones de respuesta y sus resultados, permitiendo adaptar el modelo interno de respuesta ensayo a ensayo. Regiones parietales como el GPS, el precúneo y el GAng se han relacionado con la detección de discrepancias entre el resultado de las acciones predichas y las ejecutadas (ver meta-análisis de Sperduti et al., 2011). En el caso del GAng, se ha observado que cuando los sujetos perciben menor control sobre sus acciones, su activación es mayor (Kühn et al., 2013). Cabe señalar aquí un estudio prospectivo previo (Mahmood et al., 2013) que encontró que la mayor activación del GAng en la tarea Go/NoGo predijo a un mayor consumo de alcohol (18 meses después) en adolescentes con consumo frecuente de alcohol.

En base a lo anterior, nuestro resultado sugiere que, en los CIA, las anomalías detectadas durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAI (frente a los AI) se extenderían a las fases evaluativas posteriores a la ejecución de la respuesta. Trasladado al modelo del procesamiento dual, esta actividad formaría parte de los mecanismos compensatorios del sistema reflexivo necesarios para superar la sobreactivación del sistema automático afectivo. De este modo el sistema reflexivo podría ir adaptando, ensayo a ensayo, el modelo interno de respuesta a las demandas de la condición Go-AI/NoGo-NoAI, permitiendo una ejecución conductual equiparable a la del grupo CN.

- 5.3.1.4. En el grupo CN se registró mayor conectividad en la banda gamma entre regiones frontales de ambos hemisferios durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a la inhibición de respuesta ante estímulos Al)

Por último, las comparaciones intragrupo mostraron, en el grupo CN, un patrón de hiperconectividad interhemisférica en la banda gamma dentro del lóbulo frontal durante la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a los Al). Concretamente, los CNs mostraron mayor CF en la banda gamma durante en la ventana de 350 a 500 ms en regiones que incluyen, de forma bilateral, el AMS, GFS, GFM, CCA y la ínsula. Este patrón fue exclusivo del grupo CN y sugiere que en este grupo se da un incremento de la comunicación interhemisférica del lóbulo frontal durante los ensayos NoGo-NoAl (respecto a los NoGo-Al). Hasta la fecha no se conoce con exactitud el rol de la actividad en la banda gamma en regiones frontales (Cheyne, 2013). La mayor sincronización en dichas regiones podría implicar un mecanismo de facilitación del control arriba-abajo, favoreciendo la atención selectiva hacia señales sensoriales relevantes para la tarea (Masuda y Doiron, 2007; Wang, 2010). Sin embargo, dado lo inesperado del resultado y la ausencia de evidencia similar en estudios previos sobre jóvenes CIA, no podemos llegar a una conclusión acerca de las implicaciones neurocognitivas de la presencia de este patrón en los CN, ni el motivo por el cuál no se registró en el grupo CIA.

5.3.2. En el grupo CIA, respecto al CN, se registró mayor conectividad funcional en las bandas beta rápida y theta durante la inhibición satisfactoria de una respuesta motora predominante.

Al comparar la CF entre grupos (CIA vs. CN) durante la inhibición de respuesta ante estímulos Al, por un lado, y NoAl, por otro, los resultados pusieron de manifiesto, en el grupo CIA, la presencia de varios patrones de hiperconectividad en las bandas beta rápida y theta. Los patrones de conectividad observados presentaron características

espaciales y temporales específicas en función de si los estímulos que requerían dicha inhibición eran de tipo NoAl o Al. En líneas generales los resultados mostraron, por un lado, que los CIA recurren a actividad neural compensatoria del sistema reflexivo para lograr una ejecución conductual similar a la del grupo CN. Por otro, permitieron detectar, que, para los CIA, los estímulos Al podrían tener una mayor relevancia motivacional. Describiremos estos resultados con más detalle en los próximos apartados.

5.3.2.1. En el grupo CIA se produce mayor reclutamiento de recursos inhibitorios que en los CNs durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (en un contexto en el que se responde de forma predominante ante estímulos Al)

El grupo CIA (respecto a los CNs) presentó mayor CF en la banda beta rápida a la hora de inhibir satisfactoriamente estímulos NoAl (en un contexto en el que se responde de forma predominante ante Al). Concretamente, este patrón se observó en dos ventanas temporales, una más temprana, entre los 250 y los 400 ms y otras más tardía, entre los 550 y los 1000 ms.

En la ventana de 250 a 400 ms la mayor conectividad en la banda beta rápida en el grupo CIA presentó una amplia distribución cortical (frontal, temporal, parietal y occipital). Cuando se seleccionaron únicamente el 20% de los enlaces que presentaron un nivel de significación mayor, los enlaces de conectividad resultantes apuntaron a la predominancia de conexiones dentro del hemisferio izquierdo. A este respecto, la lateralización de la actividad de la banda beta parece estar más influenciada por el lado contralateral del movimiento a realizar o a inhibir (en este caso la mano derecha) que por aspectos de tipo atencional (Doyle et al., 2005).

Como ya se ha descrito en el apartado 5.3.1.1 y 5.3.1.2, los CIA reclutaron más recursos del sistema reflexivo (manifestado por la mayor conectividad en theta y en beta rápida) cuando los estímulos Al funcionaron como estímulos Go y los NoAl como NoGo (en

comparación con la condición alternativa). El origen de este mayor reclutamiento neural vendría señalado por la detección de un grado mayor de conflicto entre las respuestas Go-Al y NoGo-NoAl (frente a Go-NoAl y NoGo-Al). Como ya describimos, el CCA sería la región encargada de señalar a otras regiones, como el GFI, la necesidad de implementar los recursos inhibitorios necesarios para superar la competición entre respuestas acorde a los objetivos de la tarea (inhibir la respuesta motora predominante). Según dichos resultados, el grupo CIA presentó un patrón de actividad compensatoria del sistema reflexivo que no mostró el grupo CN en relación con la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (vs. Al). La presencia de diferencias en un grupo y no en el otro podría estar detrás de las diferencias entre grupos ante este tipo de estímulos.

Concretamente, la presencia del patrón de hiperactividad en los CIA (frente a los CN) en la banda beta rápida en la ventana de 250 a 400 ms, implicaría un incremento de la actividad inhibitoria (originada en el GFI a nivel bilateral), que actuaría sobre las diferentes fuentes de información implicadas en la competición entre respuestas (Go-Al vs. NoGo-NoAl). Esta forma de control arriba-abajo, se encargaría de inhibir la información relacionada con la respuesta predominante (Go ante Al) lo que facilitaría la selección de la respuesta relevante para la tarea (NoGo ante NoAl) (Schmidt et al., 2019). Es por ello que además de la participación de regiones implicadas en el control de los aspectos motores de la respuesta (GFI, AMS) la actividad inhibitoria de la banda beta abarcó regiones relacionadas con aspectos perceptivos (córtex occipital), motivacionales (ínsula), de integración sensorial (GPS) o mnésicos (hipocampo y giro parahipocampal), entre otros.

Únicamente dos estudios exploraron la banda beta en tareas Go/NoGo en una muestra de jóvenes CIA (Holcomb et al., 2019; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2017). Los resultados de estos estudios no son consistentes con los presentados en esta tesis. Por un lado, Holcomb et al., (2019) describieron menor actividad en la banda beta en los CIA, mientras que, por otro, López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2017) no encontraron diferencias entre los grupos CIA y CN en la banda beta. Sin embargo, las discrepancias con nuestro estudio pueden deberse al diseño de la tarea, dado que en ambos

estudios se recurrió a una tarea Go/NoGo con estímulos neutros (lo que únicamente permitiría detectar anomalías aisladas del sistema reflexivo).

En cuanto a la ventana de 550 a 1000 ms, se registró mayor CF en los CIA que en los CN en la banda beta rápida en el hemisferio izquierdo. A diferencia de la actividad observada en la franja de 250 a 400 ms, esta se encontró mucho más constreñida a nivel espacial. Concretamente se observó mayor conectividad entre regiones temporales (hipocampo, giro parahipocampal, GTS, polo temporal). El incremento de la actividad en la banda beta en la ventana posterior al movimiento, se ha denominado en estudios previos como restablecimiento de beta posterior al movimiento (del inglés *post-movement beta rebound: PMBR*) y se ha relacionado con la revisión y/o mantenimiento del plan motor actual (Schmidt et al., 2019). Esta señal permitiría monitorizar la mayor o menor confianza en la información integrada durante la decisión motora (en este caso, de inhibir la respuesta dominante de tipo AI). Dado que los resultados apuntan a un mayor conflicto y esfuerzo inhibitorio por parte de los CIA durante esta condición (inhibición de respuesta ante estímulos NoAI), es coherente describir mayor actividad evaluativa por parte de los CIA tras la emisión de la respuesta. Como el análisis se hace únicamente sobre las inhibiciones satisfactorias, un PMBR incrementado indicaría, en los CIA, la señalización de un incremento en la confianza sobre el plan motor ejecutado durante estos ensayos (Tan et al., 2016).

5.3.2.2. En el grupo CIA. respecto al grupo CN, durante la inhibición de respuesta ante estímulos AI, se registró mayor conectividad en regiones implicadas en la búsqueda y procesamiento de estímulos externos relevantes

Durante la inhibición satisfactoria de la respuesta motora ante estímulos AI, el grupo CIA mostró, respecto al grupo CN, un patrón de hiperconectividad que afectó a la banda beta rápida en la ventana de 350 a 550 ms y a la banda theta en la ventana de 100 a 550 ms.

En la banda beta rápida, durante la inhibición de respuesta ante estímulos AI (en un contexto de respuesta predominante ante estímulos NoAI) el grupo CIA (respecto al grupo CN) mostró mayor CF en la banda beta rápida en la ventana de 350 a 500 ms. Como vemos, se registraron diferencias CIA vs. CN en la banda beta rápida tanto al inhibir la respuesta ante estímulos NoAI (descritas en el apartado anterior), como ante estímulos AI. Sin embargo, los patrones observados presentaron características espaciales y temporales diferentes para cada tipo de estímulo. En el caso de los estímulos AI, la ventana temporal es más tardía y a nivel espacial la conectividad se restringió a regiones más específicas. Esta implicó la conectividad entre el CCP y el COF (dentro de cada hemisferio cerebral), además de entre el CCP izquierdo y otras regiones del hemisferio izquierdo como el CCA, el giro fusiforme y el giro parahipocampal.

El CCP, junto con el precúneo, es una región implicada en el procesamiento exteroceptivo (Vogt et al., 2006), y su actividad se ha relacionado con la interacción entre la red de prominencia y la red neural por defecto (Raichle, 2011). El CCP parece jugar un papel crítico en la monitorización continua del entorno en búsqueda de estímulos externos relevantes para el individuo (Uddin, 2015). La exterocepción tiene un papel relevante en el abuso de sustancias, ya que una mayor sensibilidad a señales relacionadas con la sustancia de abuso puede estar detrás de un mayor *craving* y promover comportamientos de búsqueda de la misma (DeWitt et al., 2015; Paulus y Stewart, 2014). Los estudios de neuroimagen han mostrado de forma consistente una mayor activación de regiones como el CCP y el precúneo en consumidores de alcohol (Tapert et al., 2003), cannabis (Feldstein Ewing et al., 2012) o nicotina (McClernon et al., 2009). Esta actividad parece indicar mayor sensibilidad hacia estímulos relacionados con la sustancia de abuso (Filbey et al., 2016) y se ha relacionado con peor ejecución en tareas cognitivas como la toma de decisiones (Wesley et al., 2011).

Respecto a la relación del procesamiento exteroceptivo y el *craving* alcohólico, se ha observado que puntuaciones altas en escalas de *craving* se asocian a mayor actividad de EEG en la banda beta rápida en el CCA, CCP y la ínsula (Huang, Mohan et al., 2018; De Ridder et

al., 2011). Mediante el uso combinado de EEG e IRMf, De Ridder et al. (2011) informaron de mayor activación del CCA, el CPFvm, el CCP y el núcleo accumbens durante la presentación de claves alcohólicas en sujetos alcohólicos respecto a al grupo CN. Por otro lado, los autores reforzaron su evidencia al utilizar un protocolo de EMTr (estimulación magnética transcraneal repetitiva) sobre el CCA que permitió disminuir temporalmente el *craving* y su actividad neural asociada (en el CCA, COF, CCP y núcleo accumbens). La recaída en el consumo de alcohol se asoció con la recuperación de la mayor actividad neural en dichas regiones.

En base a lo anterior y volviendo a nuestros resultados, la mayor CF en la banda beta rápida entre el CCP con el COF, el CCA y el giro parahipocampal (durante la inhibición de respuesta ante estímulos Al) parece indicar que los estímulos Al tienen mayor relevancia para los jóvenes CIA que para los CN. Es posible que esto se deba a la mayor prominencia motivacional de este tipo de estímulos para los CIA, resultado del consumo repetido de la sustancia. Esta a su vez podría estar relacionada con la experimentación de síntomas de *craving* cuando se enfrentan a imágenes de bebidas alcohólicas. En esta línea, Morgenstern et al. (2016), encontraron una relación entre la presencia de síntomas de *craving* a edades tempranas (desde los 12 años de edad) y el desarrollo de patrones de CIA dos años más tarde.

En cuanto a los resultados registrados en la banda theta, el grupo CIA presentó mayor CF que el grupo CN durante la inhibición de respuesta ante estímulos Al (en un contexto en el que se responde de forma predominante a estímulos NoAl) en la ventana de 100 a 550 ms. A nivel espacial, los resultados mostraron un patrón de hiperconectividad con clara predominancia del hemisferio derecho en los jóvenes CIA. Como ya se ha descrito (apartado 5.3.1.1), la banda theta se ha propuesto como un mecanismo de comunicación neural entre regiones distantes. A su vez, la mayor actividad en esta banda de frecuencia se ha mostrado sensible a la dificultad de la tarea, reflejando mayor esfuerzo cognitivo (Cavanagh y Frank, 2014). En línea con lo descrito en el apartado 5.3.1.1., es posible que la mayor dificultad se derive del mayor conflicto entre las respuestas Go y NoGo en presencia del contenido motivacional. En este caso, los CIA parecen requerir

mayor reclutamiento de recursos atencionales y de control inhibitorio que los CNs cuando los estímulos AI señalan la inhibición de la respuesta predominante (responder ante estímulos NoAI). Esto se manifiesta a través de la mayor CF entre regiones implicadas en el procesamiento perceptivo y de integración sensoriomotora con regiones como la ínsula y el GFI derechos, asociados a la prominencia atencional de los estímulos y a la aplicación satisfactoria del control inhibitorio (Cai et al., 2014; Cauda et al., 2012).

Este resultado es consistente con un estudio de nuestro grupo de investigación, en el que se utilizó la misma tarea y parte de la misma muestra en un diseño de IRMf (Suárez-Suárez et al., 2020). En este los autores describen mayor activación en el grupo CIA (respecto al grupo CN) en el GFI derecho y la ínsula derecha durante la inhibición satisfactoria de la respuesta motora ante imágenes alcohólicas. Los resultados son consistentes con otros estudios previos de IRMf en CIA, de Ames, Wong et al. (2014), y destacan la importancia del GFI y la ínsula derecha a la hora suprimir respuestas ante estímulos motivacionales asociados al consumo de alcohol.

En cuanto a los estudios electrofisiológicos previos en jóvenes CIA acerca de la actividad oscilatoria de la banda theta, los hallazgos son hasta el momento escasos y no siempre apuntan en la misma dirección. En una proporción importante de trabajos se examinó la actividad neural en reposo, encontrándose, en los CIA (respecto a sus CNs), mayor potencia espectral y medidas de conectividad en la banda theta (Affan et al., 2018; Correas et al., 2015; Correas et al., 2016; López-Caneda, Cadaveira et al., 2017), si bien otros estudios no informaron de diferencias (Courtney y Polich, 2010). En cuanto a las investigaciones que recurrieron a tareas Go/NoGo, a diferencia de nuestros hallazgos, se describieron en los CIA (respecto a sus CNs) menores amplitudes y/o conectividad en la banda theta frontal (Correas et al., 2019; Holcomb et al., 2019; López-Caneda, Rodríguez-Holguín et al., 2017). Es posible que estas discrepancias se deban a las diferencias en el diseño de la tarea. En dichos estudios se recurrió a tareas Go/NoGo con estímulos neutros, por lo que es posible que, a nivel electrofisiológico, solo se esté capturando la actividad del sistema reflexivo de los CIA, que, a diferencia de lo que ocurre en nuestra tarea, no tendría que

compensar la sobreactivación del sistema automático-afectivo provocada por los estímulos con contenido motivacional asociado al alcohol.

5.2.1. Una visión integrada de los análisis de conectividad funcional

Los análisis de CF han permitido confirmar y extender los resultados observados en los análisis de voltaje de los componentes de PEs en la misma tarea y con prácticamente la misma muestra. Con el objetivo de proporcionar una visión global de los resultados discutidos, proporcionaremos a continuación una síntesis de los mismos.

Por un lado, se confirma que, para los CIA, la inhibición satisfactoria de una respuesta ante estímulos NoAl (en comparación con la inhibición de respuesta ante Al) requiere de un mayor reclutamiento de recursos del sistema reflexivo. Estos se aplicarían durante la fase de monitorización del conflicto (banda theta, 150 – 300 ms, conectividad entre regiones frontales bilaterales y parietales y temporales del hemisferio derecho) tratando de favorecer la integración de información relacionada con la selección de la respuesta relevante según los objetivos de la tarea (no responder a NoAl). Paralelamente, los CIA estarían aplicando un mayor control arriba-abajo sobre regiones implicadas en el procesamiento perceptivo, actividad que abarcaría la ventana temporal completa del proceso inhibitorio (beta rápida: 100 – 550 ms, conectividad entre GFI derecho y cisura calcarina derecha). En este caso, el sistema reflexivo de los CIA estaría aplicando un mayor control arriba-abajo sobre aquellas características perceptivas de los estímulos que contribuirían a la hiperactivación del sistema automático-afectivo. Por último, se detectó un mayor reclutamiento de recursos de evaluación tras la inhibición de la respuesta de forma satisfactoria (theta: 550 – 1000 ms, conectividad entre regiones frontales bilaterales, y frontales, parietales, temporales y occipitales izquierdas). Este podría ser el resultado de una menor confianza en la información integrada durante el proceso de decisión entre las dos alternativas de respuesta de la tarea Go/NoGo.

Además, a diferencia de los análisis de las variables de voltaje, el análisis de la CF mediante el PLV ha permitido detectar diferencias entre grupos durante la inhibición satisfactoria de la respuesta motora. Estas responden en líneas generales a diversos patrones de hiperconectividad en el grupo CIA con respecto al grupo CN. Además, estos patrones de hiperconectividad presentaron características temporales y espaciales diferentes en función de si la inhibición de respuesta se produjo ante estímulos NoAl o ante Al.

Así, durante la inhibición satisfactoria de estímulos NoAl se observó, en los CIA, mayor reclutamiento neural de tipo inhibitorio contiguo a la fase de monitorización del conflicto (beta rápida: 250 - 400 ms, conectividad de amplia distribución frontal, parietal, temporal y occipital, con predominio del hemisferio izquierdo), requerido para suprimir las diferentes fuentes de información (perceptiva, motivacional, motora, de memoria) relacionadas con la respuesta predominante. Tras inhibir de forma satisfactoria la respuesta ante estímulos NoAl, los CIA presentaron una mayor actividad de la PMBR, que podría indicar la señalización de un incremento en la confianza sobre el plan motor ejecutado en estos ensayos (beta rápida: 550 – 1000 ms, conectividad entre regiones frontales, temporales y occipitales del hemisferio izquierdo).

Por último, los análisis de CF durante la inhibición satisfactoria de estímulos Al pusieron de manifiesto la mayor dificultad de la tarea (en términos atencionales y de control cognitivo) para los CIA (respecto a los CN) a lo largo de todo el proceso de inhibición de respuesta (theta: 100 a 550, conectividad frontal bilateral con regiones parietales, temporales y occipitales del hemisferio derecho). Además, los CIA mostraron mayor conectividad que los CN entre regiones relacionadas con el procesamiento exteroceptivo e implicadas en los síntomas de *craving*, lo que pondría de manifiesto la mayor relevancia de los estímulos Al para el grupo CIA (beta: 350-500 ms, conectividad en el hemisferio derecho entre el CCP, CCA, COF y en el hemisferio izquierdo entre el CCP y el COF).

6. DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo principal de la presente tesis fue el de valorar, desde una perspectiva electrofisiológica, la presencia de posibles anomalías en los procesos de inhibición de respuesta y su interacción con el procesamiento de estímulos asociados al alcohol en jóvenes universitarios consumidores intensivos de esta sustancia. Para ello se recurrió al marco teórico de los modelos de procesamiento dual, previamente aplicado en investigaciones sobre el abuso de alcohol (Bechara, 2005) y las conductas de riesgo en la adolescencia (Casey y Jones, 2010). En la última década este modelo se ha aplicado de forma satisfactoria al estudio de las consecuencias neurocognitivas del CIA en jóvenes (Ames, Wong et al., 2014; Fleming y Bartholow, 2014; Lannoy, Dormal et al., 2018; Suárez-Suárez et al., 2020).

Como ya se ha descrito con detalle en la introducción, la mayor parte de las investigaciones neurocognitivas sobre el CIA en adolescentes y jóvenes han estudiado el sistema reflexivo de forma aislada (por ejemplo, mediante tareas Go/NoGo con estímulos neutros) (ver revisiones de Petit, Maurage et al., 2014; López-Caneda, Mota et al., 2014). Dentro del sistema reflexivo, los procesos más estudiados y que acumulan mayor evidencia en cuanto a su alteración asociada al CIA son la toma de decisiones y la inhibición de respuesta (Lees et al., 2019). Por otro lado, cada vez son más los estudios que informan de anomalías neurocognitivas vinculadas al sistema automático-afectivo, relacionadas con el contenido emocional (Maurage et al., 2009; Lannoy, Dormal et al., 2017) y motivacional (Dager et al., 2014; Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Townshend y Duka, 2001; Woud et al., 2012) de los estímulos procesados.

Sin embargo, son pocos los estudios hasta la fecha que han explorado, de forma conjunta, la interacción entre los sistemas reflexivo y automático-afectivo en jóvenes CIA (Ames, Wong et al., 2014; Czapla et al., 2015; Fleming y Bartholow, 2014; Kreusch et al., 2014; Lannoy, Dormal et al., 2018; Petit, Kornreich, Noël et al., 2012; Suárez-Suárez et al., 2020). Dado que en esta población se han detectado anomalías en ambos sistemas de forma separada, y teniendo en cuenta que estos se encuentran intrínsecamente relacionados (Rochat et al., 2019), resulta

coherente explorarlos de forma conjunta. Por ello, siguiendo la propuesta de adopción del marco teórico de los modelos de procesamiento dual para el estudio de las consecuencias neurocognitivas del CIA (Lannoy et al., 2014) e incluyendo visiones más refinadas de este tipo de modelos (Rochat et al., 2019) recurrimos al diseño de una tarea Go/NoGo de bebidas (AI y NoAI) que nos permitiera explorar la influencia del contenido motivacional de los estímulos sobre la inhibición de respuesta.

Mediante el uso de medidas electrofisiológicas, como los PEs, hemos podido caracterizar los procesos específicos implicados en la inhibición de respuesta de la tarea Go/NoGo. El análisis de voltaje de los PEs mediante ACP nos permitió abarcar desde los componentes más tempranos de procesamiento perceptivo (P1), hasta componentes de tipo cognitivo relacionados con la monitorización de conflicto y el reclutamiento de recursos inhibitorios (N2-NoGo), o el cierre y evaluación del proceso de inhibición de respuesta (P3-NoGo). A su vez, los análisis de CF mediante el PLV, nos permitieron explorar los patrones de CF en las bandas clásicas de frecuencia en las ventanas temporales seleccionadas en base a los componentes de PEs que acabamos de mencionar.

Partiendo del objetivo principal de la presente tesis, se plantearon una serie de objetivos específicos (descritos en el capítulo 2). Estos se centraron en explorar, en una muestra de jóvenes CIA, acerca de la presencia de anomalías electrofisiológicas en la inhibición de respuesta (objetivo 1), la interacción de estas anomalías con el contenido motivacional de los estímulos (objetivo 2), la posible modulación de la variable sexo/género sobre dichas anomalías (objetivo 3) y la relación de las anomalías electrofisiológicas con las variables de consumo de alcohol (objetivo 4). Por último, se exploró la posible presencia de anomalías de CF en relación con los procesos explorados en los objetivos 1 y 2 (objetivo 5).

Con el propósito de ofrecer una visión global de los resultados de la tesis y contextualizarlos dentro de la literatura actual, se presenta a continuación una discusión de los mismos estructurándolos a en relación con los cinco objetivos descritos.

Objetivo 1. Determinar si el patrón CIA en estudiantes universitarios se asocia a anomalías electrofisiológicas de PEs durante la realización de una tarea (Go/NoGo) de inhibición de respuesta.

En nuestra investigación, se ha explorado la inhibición de respuesta mediante una tarea Go/NoGo en la que la frecuencia de los estímulos Go, a los que se responde, es mayor que la frecuencia de los estímulos NoGo (a los que no se responde). Esto genera una tendencia predominante a emitir la respuesta motora (hacer clic) lo que provoca una mayor dificultad cuando hay que emitir la respuesta menos frecuente e incompatible con la primera (no hacer clic) (Nieuwenhuis et al., 2003). El uso de la electroencefalografía permitió evaluar dos componentes de PEs que describen procesos específicos implicados en la inhibición de una respuesta motora dominante: N2-NoGo y P3-NoGo (Luck, 2014). N2-NoGo se considera un índice de monitorización del conflicto entre respuestas que, por ser incompatibles (como Go y NoGo), compiten entre sí (Nieuwenhuis et al., 2003). P3-NoGo, por su parte, se ha asociado con el cierre o evaluación del proceso inhibitorio (Enríquez-Geppert et al., 2010).

De acuerdo con nuestros resultados, los jóvenes CIA presentaron anomalías en el componente N2-NoGo, si bien estas solo surgieron en interacción con el contenido motivacional de los estímulos implicados en la inhibición de respuesta (NoAl > Al). Es decir, no se observó una alteración de N2-NoGo que se manifestara de forma consistente en los dos tipos de ensayos inhibitorios incluidos en la tarea (NoGo-NoAl y NoGo-Al). Por lo tanto, en términos de los modelos del procesamiento dual, las anomalías detectadas en relación con la monitorización del conflicto en el grupo CIA no parecen deberse a una alteración que implique exclusivamente al sistema reflexivo. Esto es consistente con la evidencia acumulada hasta el momento. Los estudios que, como el nuestro, adaptaron la tarea Go/NoGo al modelo del procesamiento dual, también describen en los CIA anomalías de N2-NoGo asociadas específicamente al contenido motivacional de los estímulos experimentales (Fleming y Bartholow, 2014; Lannoy, Dormal et al., 2018). En el caso de las investigaciones que recurrieron a tareas Go/NoGo con contenido neutro, no se observaron en los CIA anomalías

de ningún tipo en N2-NoGo tanto si se exploraron mediante un diseño transversal (Oddy y Barry, 2009) como longitudinal (López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014). Por todo ello, el resultado obtenido se discutirá con mayor detalle en relación a nuestro segundo objetivo.

En cuanto al componente P3-NoGo, nuestros resultados tampoco parecen apuntar a una alteración exclusiva del sistema reflexivo. La única anomalía en este componente se detectó en relación con el género (en hombres CIA) y con el contenido motivacional de los estímulos. Por este motivo no es posible afirmar que los CIA de nuestro estudio presenten una alteración general del proceso de cierre/evaluación de la inhibición de respuesta. En todo caso, en los hombres CIA de nuestra muestra, el contenido motivacional de los estímulos estaría influyendo sobre los procesos cognitivos asociados a P3-NoGo. Los dos estudios previos que exploraron P3-NoGo en tareas Go/NoGo con estímulos con contenido Al y NoAl, o bien no describieron diferencias de ningún tipo en P3-NoGo en los CIA (Lannoy, Dormal et al., 2018), o de darse, estas dependieron del contenido motivacional de los estímulos experimentales (Fleming y Bartholow, 2014). En cuanto a los estudios previos de PEs con paradigmas Go/NoGo neutros sí se detectaron anomalías específicas del componente P3-NoGo, si bien estas se dieron en muestras de jóvenes CIA con una historia de consumo más extensa o de mayor intensidad que la nuestra (López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; Oddy y Barry, 2009). El carácter longitudinal del estudio de López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2014) resulta bastante esclarecedor. En la primera evaluación, en la que las características muestrales de este estudio respecto al nuestro son muy similares, no se observan anomalías en P3-NoGo. No fue hasta la segunda evaluación, dos años más tarde, cuando se detectó la mayor amplitud de P3-NoGo en los jóvenes que mantuvieron el patrón de CIA. Por ello, los futuros resultados del seguimiento de nuestra muestra podrían ser bastante esclarecedores en cuanto al posible desarrollo, en los CIA, de anomalías en el cierre/evaluación del proceso inhibitorio.

En suma, aunque en el grupo CIA se detectaron anomalías de PEs en los componentes implicados en la inhibición de respuesta, la evidencia apunta a que estas se manifiestan preferentemente en relación con el procesamiento de estímulos con valor motivacional como el

alcohol. Bien es cierto que el número de estudios al respecto es todavía escaso, y que se recurre a tareas relativamente sencillas en muestras de jóvenes universitarios con un alto rendimiento cognitivo. Además, dichos estudios se centran en los procesos relacionados con las inhibiciones correctas, si bien parte de las anomalías podrían relacionarse con la comisión de errores de inhibición (Bø, Aker et al., 2016; Henges y Marczyński, 2012). Es por ello que el uso de versiones más complejas de la tarea Go/NoGo podría aportar resultados de gran interés en relación con la inhibición satisfactoria o fallida de las respuestas motoras (Lannoy, D'Hondt et al., 2017). Por último, tal y como sugieren los resultados a nivel longitudinal de López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2014), es posible que la alteración de los índices electrofisiológicos de inhibición de respuesta se manifieste de forma más clara con la persistencia del patrón de CIA a lo largo del tiempo.

Objetivo 2. Determinar si el contenido motivacional de los estímulos relacionados con el consumo de alcohol tiene un efecto modulador en los procesos implicados en la inhibición de respuesta en jóvenes universitarios con un patrón CIA (en comparación con los CNs)

Siguiendo la línea argumental del apartado anterior, los resultados de nuestro estudio confirmaron que, en el grupo CIA, las anomalías de PEs implicadas en la inhibición de respuesta se relacionaron con el contenido motivacional de los estímulos empleados durante la tarea Go/NoGo (NoAl vs. Al). Además del análisis de N2-NoGo y P3-NoGo, el componente P1 nos permitió explorar, en fases más tempranas del procesamiento perceptivo, la posible existencia de sesgos atencionales relacionados con el tipo de estímulo (Zhang y Luck, 2009), ya fuera este Al o NoAl.

El análisis del componente P1 no permitió detectar, de forma clara, la presencia de un sesgo atencional en los CIA (comparado con el grupo CN) hacia los estímulos Al. En ambos grupos se encontraron diferencias en la amplitud de P1 entre los ensayos NoGo y Go (NoGo presentó mayor amplitud que Go). Cabe mencionar que, de forma

específica, esta diferencia entre NoGo y Go en la amplitud de P1 no se presentó en los CIA ante los estímulos AI. Esta anomalía podría ser reflejo de la sobreactivación del sistema automático-afectivo ante los estímulos AI desde fases tempranas del procesamiento. En este sentido la evidencia previa en CIA es muy escasa, y procedente de tareas de tipo atencional como el paradigma *oddball* (Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich et al., 2014; Shin et al., 2010). Así, Petit, Kornreich, Maurage et al. (2012) y Shin et al., (2010) informaron de la mayor amplitud de P1 en los CIA (respecto a los CN) ante los estímulos alcohólicos, lo que interpretaron como un sesgo de tipo atencional presente desde fases tempranas del procesamiento perceptivo de los estímulos AI (si bien Petit, Kornreich et al., 2014, informaron, a nivel longitudinal, de menor amplitud de P1 ante estímulos alcohólicos). Este tipo de actividad también se ha observado sujetos con dependencia a la nicotina en respuesta a imágenes de cigarrillos (Versace et al., 2011). En estos casos se hipotetiza que los estímulos relacionados con la sustancia de abuso tendrían una mayor prominencia debido a que, cada vez que se autoadministran, se produce una asociación entre el estímulo (cigarrillo, copa de alcohol, botella, etc.) y la cascada de eventos neurofisiológicos desencadenados por la sustancia (alcohol, nicotina u otras sustancias) (Wiers et al., 2007).

Sin embargo, la evidencia en torno a la mayor amplitud del componente P1 en el uso y abuso de sustancias no es concluyente, siendo muchos los estudios que no encuentran diferencias en fases tan tempranas del procesamiento de estímulos motivacionales relacionados con el consumo (ver meta-análisis de Littel et al., 2012). Por tanto, aunque es tentador atribuir el incremento de la amplitud de P1 a una captura atencional temprana de los estímulos relacionados con el consumo de sustancias, también es posible que estas diferencias se relacionen con otros factores, como el nivel de *arousal* (Littel et al., 2012). Se requiere de más estudios al respecto para poder llegar a una conclusión.

En cuanto a los componentes relacionados con la inhibición de respuesta, en nuestra investigación, los CIA presentaron mayor amplitud del componente N2-NoGo al inhibir satisfactoriamente la respuesta ante estímulos NoAI (comparado con la inhibición de

respuesta ante estímulos AI). Este resultado se interpretó en términos de la teoría de monitorización del conflicto de Botvinick et al., (2004). Para los CIA el conflicto provocado por la competición de las respuestas Go y NoGo durante los ensayos inhibitorios es mayor en la condición Go-AI/NoGo-NoAI que en la condición alternativa. Durante los ensayos inhibitorios de la condición Go-AI/NoGo-NoAI, en los CIA, el contenido AI podría sesgar en mayor medida la competición entre respuestas en favor de la respuesta predominante (Go). Para poder detectar este sesgo y seleccionar la respuesta correcta (NoGo) los CIA recurrirían a un reclutamiento mayor de recursos de monitorización del conflicto, manifestados por la amplitud de N2-NoGo. A esta conclusión, en línea con la hipótesis compensatoria, se llega al no observarse diferencias en la ejecución conductual de la tarea.

En términos de los modelos del procesamiento dual, los resultados sugieren que, en los CIA, los estímulos AI estarían contribuyendo a la sobreactivación del sistema automático-afectivo (aumentando la tendencia automática a responder inherente a los ensayos Go). Por otro lado, como vimos en el apartado anterior, parece que a esta edad y con esta historia de consumo, los CIAs no presentan alteraciones del sistema reflexivo relacionados con la inhibición de respuesta. Este sistema sería capaz, por tanto, de controlar la hiperactivación del sistema automático-afectivo a través del reclutamiento de actividad neural de tipo compensatorio.

Nuestros resultados van en la línea de investigaciones similares en población CIA. Todos los estudios que utilizaron las imágenes alcohólicas como estímulos relevantes en la tarea Go/NoGo describieron anomalías en N2-NoGo (Lannoy et al., 2018; Fleming y Bartholow, 2014; Watson et al., 2016). Sin embargo, cuando estos estímulos se utilizaron como fondo o no se relacionaron con las instrucciones de la tarea, no se detectaron dichas anomalías (Lannoy et al., 2018; Petit, Konreich, Noël et al., 2012). Además, cabe mencionar que en los estudios de Fleming y Bartholow, (2014) y Lannoy, Dormal et al. (2018) se describieron anomalías más severas de N2-NoGo, en tanto que las diferencias entre grupos (CIA vs. CN) fueron significativas y se acompañaron, además, de peor rendimiento a nivel conductual. Concretamente, Fleming y Bartholow (2014) encontraron

en el grupo CIA (respecto al grupo CN) mayor amplitud de N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos A1. Aunque los autores describieron esta mayor amplitud en términos de actividad compensatoria, la peor ejecución conductual del grupo CIA indicaría que el mayor reclutamiento de recursos neurales ya no sería suficiente. En el caso de Lannoy, Dormal et al. (2018), con una muestra con puntuaciones en el AUDIT superiores a las de nuestro estudio, el grupo CIA presentó menor amplitud de N2-NoGo que los CNs, lo que fue acompañado de peor ejecución en la inhibición de respuesta ante estímulos de tipo A1. Los autores interpretaron que el sistema reflexivo de los CIA ya no podría, en este caso, compensar la sobreactivación del sistema automático-afectivo, que incluso podría estar comprometiendo su correcto funcionamiento. Esta interpretación iría por tanto en línea con la hipótesis del continuo (esto es, el CIA daría lugar a consecuencias equiparables a las del alcoholismo crónico, si bien la magnitud de las mismas sería mucho menor por encontrarse en su fase más temprana).

En lo referente a la interacción de los estímulos alcohólicos con el proceso de cierre/evaluación de la inhibición de respuesta, medido a través del componente P3-NoGo, nuestros resultados son poco concluyentes. Por darse de forma exclusiva en hombres y no en mujeres, estos se discutirán en relación al tercer objetivo de la tesis, relacionado con las diferencias de sexo/género en la inhibición de respuesta de los CIA. En cuanto a los estudios previos que han evaluado el efecto modulador de los estímulos alcohólicos sobre la inhibición de respuesta, los resultados en torno a P3-NoGo son escasos y poco consistentes. En primer lugar, el estudio de Petit, Konreich, Noël et al., (2012), en el que las imágenes alcohólicas funcionaban como fondo de una tarea Go/NoGo de estímulos neutros, mostró que estas sí influían en el componente P3-NoGo (y no en N2-NoGo, como ya hemos descrito). Concretamente observaron que el grupo CIA (respecto al grupo CN) presentaba mayor latencia de P3-NoGo cuando el contexto era de tipo A1. Los autores interpretaron que, en el grupo CIA, la atención destinada a evaluar el contexto A1 provocaría una demora en el proceso inhibitorio de la tarea principal. Además, el grupo CIA registró más errores de comisión que el grupo CN cuando el contexto

era de tipo AI. En el estudio de Fleming y Bartholow (2014), en el que los estímulos de bebidas también tenían un papel contextual (en este caso como preaviso), se describieron anomalías de P3-NoGo ante estímulos AI, aunque en este estudio implicaron una mayor amplitud de este componente en los CIA (respecto a los CNs). Los autores lo interpretaron como un mecanismo neural compensatorio.

Cuando los estímulos de bebidas funcionaron como los propios estímulos Go/NoGo, como en nuestro estudio y en el de Lannoy, Dormal et al. (2018) las principales anomalías electrofisiológicas se manifestaron en relación con N2-NoGo y no con P3-NoGo. Además, las diferencias en la activación de N2-NoGo entre estos estudios podrían influir en el reclutamiento posterior de recursos inhibitorios, afectando a la amplitud de P3-NoGo. De todo esto se desprende que, en función de si las imágenes motivacionales se utilizan como contexto, como preaviso o como estímulos experimentales en la tarea Go/NoGo, su influencia sobre los procesos de monitorización de conflicto (N2-NoGo) será diferente, lo que a su vez podría repercutir en el cierre/evaluación del proceso inhibitorio (P3-NoGo). Del mismo modo, parece que las características contextuales en la que se presentan los estímulos motivacionales también deben ser tenidos en cuenta, registrándose efectos más claros cuando se presentan las bebidas aisladas en la imagen (y no por ejemplo en contextos sociales) (Martins et al., 2019). Futuras investigaciones deberían explorar estas particularidades, además de hacerlo desde un enfoque longitudinal que permita explorar si las anomalías observadas dependen de la historia y la intensidad del CIA, o de las características neurocognitivas previas al inicio del consumo.

En conclusión, volviendo a los términos de los modelos del procesamiento dual, la introducción de estímulos asociados al alcohol en tareas de inhibición de respuesta como la Go/NoGo ha permitido detectar anomalías electrofisiológicas en los jóvenes CIA relacionadas con la interacción entre los sistemas reflexivo y automático-afectivo.

Independientemente del componente de PEs afectado, la evidencia apunta hacia la mayor activación del sistema automático-afectivo de los CIA ante este tipo de imágenes, lo que compromete la actividad del

sistema reflexivo (ya sea en términos de actividad compensatoria o, por el contrario, haciendo que sus recursos sean insuficientes). Esto es consistente con los resultados obtenidos mediante neuroimagen funcional (Ames, Wong et al., 2014; Suárez-Suárez et al., 2020). Según estos, durante la inhibición satisfactoria de la respuesta motora ante estímulos A1 de la tarea Go/NoGo, los CIA mostraron un patrón de hiperactivación de regiones implicadas en el control inhibitorio (GFI e ínsula del hemisferio derecho, principalmente). En ambos estudios la interpretación es similar, la mayor prominencia de los estímulos A1 para el grupo CIA provocaría un sesgo atencional hacia este tipo de estímulos que ha de ser compensado mediante el mayor reclutamiento neural de recursos inhibitorios. Sobre esto, la alta resolución temporal que proporcionan los estudios de electroencefalografía ha permitido apuntar hacia los procesos relacionados con la monitorización del conflicto como un elemento importante en estos mecanismos compensatorios. La persistencia del patrón de CIA o la mayor intensidad del mismo, a su vez, podrían hacer que estos recursos compensatorios resulten insuficientes (Fleming y Bartholow, 2014), o incluso, que dejen de estar disponibles (Lannoy, Dormal et al., 2018).

Objetivo 3. Comprobar si existen diferencias de sexo/género en los procesos cognitivos evaluados asociadas al patrón CIA en jóvenes universitarios.

El reclutamiento de una muestra relativamente grande para un estudio de electrofisiología nos permitió explorar la posible influencia de la variable sexo/género en nuestros análisis. Sin embargo, en líneas generales no se encontraron interacciones significativas entre el grupo de consumo y el sexo/género. Únicamente en el componente P3-NoGo se observó una interacción de segundo orden entre el grupo, el sexo/género, y el tipo de estímulo, lo que nos permitió mantener la variable en los análisis (acorde a las recomendaciones de Joel y Fuasto-Sterling, 2016). Según esta interacción, en los ensayos NoGo de tipo NoA1 se registró una amplitud mayor de P3-NoGo (respecto a NoGo de tipo A1) tanto en hombres y mujeres CN como en las mujeres CIA. Sin embargo, esta diferencia no se observó en los hombres CIA. Parece que,

en los hombres CIA, la evaluación/cierre del proceso inhibitorio se ve modulado por el contenido motivacional de los estímulos de forma diferente al grupo CN y a las mujeres CIA.

Hasta donde nosotros sabemos, no existe evidencia previa en la investigación sobre el CIA que informe de diferencias de sexo/género en relación con el CIA que afecten a la amplitud de P3-NoGo. En cuanto a N2-NoGo, tampoco existe evidencia que apoye este tipo de diferencias. Cabe señalar sin embargo que esta variable no se ha explorado de forma sistemática en las investigaciones sobre las consecuencias neurocognitivas de los CIA, muchas veces debido a un tamaño muestral demasiado ajustado. En aquellos estudios de electrofisiología que tuvieron en cuenta las diferencias de sexo/género, independientemente del paradigma experimental, se informa en líneas generales de la ausencia de diferencias (Bartholow et al., 2007; Crego et al., 2010; Crego et al., 2012; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2012; López-Caneda et al., 2013; Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich et al., 2014). Tampoco se ha informado de diferencias de sexo/género en los estudios de EEG y MEG basal (Correas et al., 2015; Correas et al. 2016; Courtney y Polich, 2010), si bien en algunos tan siquiera se incluyó esta variable en los análisis (Affan et al., 2018; López-Caneda, Cadaveira et al., 2017).

La evidencia encontrada en estudios de neuropsicología y neuroimagen va en la misma línea (ver revisiones de Carbia et al., 2018; Silveri et al., 2016). Por un lado, en una proporción considerable de estudios no se incluyó el sexo/género como variable de análisis. En otros muchos no se encontraron diferencias de sexo/género en relación con el grupo de consumo, y en un número escaso de estudios sí se detectaron diferencias. Entre estos últimos, se ha descrito en las mujeres CIA (respecto a las mujeres CN) peor rendimiento visoconstructivo, menor activación neural en regiones frontales, temporales y del cerebelo en una tarea de memoria de trabajo espacial, y un incremento del grosor cortical en el lóbulo frontal. En cuanto a los hombres CIA (respecto a los hombres CN) presentaron peor ejecución en una tarea de atención sostenida, mayor actividad neural durante una tarea de memoria de trabajo espacial y menor volumen del núcleo estriado.

Estas divergencias puntuales podrían tener su origen en la interacción de diversos factores, como el retraso de la trayectoria neuromadurativa de los hombres con respecto a las mujeres (Lenroot y Giedd, 2010), las diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta fisiológica al alcohol, o en componentes de tipo social que influyen en el inicio y los patrones de consumo de alcohol (Wilsnack et al., 2018). En todo caso, estos estudios, aunque escasos, resaltan la necesidad de investigaciones con un tamaño muestral que proporcione la potencia estadística necesaria para replicar y explorar las posibles influencias de esta variable en el desarrollo de anomalías neurocognitivas asociadas al CIA.

Volviendo a nuestros resultados, únicamente el estudio de Petit et al. (2013) muestra cierta consistencia con nuestros hallazgos, informando de un incremento en la amplitud del componente P3 en hombres CIA, que se produce de forma exclusiva ante claves de tipo A1 en una tarea *oddball*. Por tanto, aunque gran parte de la evidencia apunta a que no existen diferencias a nivel electrofisiológico entre hombres y mujeres en relación con el CIA, esta influencia no debe descartarse completamente. La presencia de modulaciones asociadas al sexo/género en componentes de la familia P3 ante estímulos de tipo A1, como las descritas en nuestro estudio y en el de Petit et al. (2013), deben, cuanto menos, tenerse en cuenta en futuras investigaciones que incluyan este tipo de estímulos.

Objetivo 4. Examinar si existe relación entre las variables de consumo de alcohol (patrón de consumo, frecuencia, intensidad y edad de inicio) y las posibles anomalías encontradas en la inhibición de respuesta en los jóvenes CIA.

Los análisis de correlación entre las variables de consumo de alcohol y la amplitud de los componentes de PEs explorados (P1, N2-NoGo y P3-NoGo) volvieron a situar al componente N2-NoGo (ante NoA1) en el foco de las anomalías relacionadas con el CIA. Estos análisis mostraron una correlación positiva entre la amplitud de N2-NoGo (ante NoA1) y el número de episodios CIA en los seis meses previos a la evaluación y con el número total de bebidas alcohólicas consumidas en ese mismo

periodo. Esto es, a mayor frecuencia e intensidad de consumo, mayor amplitud de N2-NoGo ante estímulos NoAl. Además, la introducción de estas variables junto a la edad de inicio de consumo en un análisis de moderación basado en regresión mostró que, en el grupo CIA, la mayor amplitud de N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl se encontró en aquellos sujetos con una historia de consumo breve (edad de inicio tardía) pero de elevada frecuencia e intensidad (mayor número de episodios CIA y número total de bebidas). Es posible que este resultado apunte a que, en aquellos sujetos que se iniciaron tarde, pero con alta intensidad en el CIA, los mecanismos compensatorios estén actuando de forma más marcada que en el resto de sujetos.

En cuanto a P3-NoGo, no se detectaron correlaciones significativas entre la amplitud de este componente y las medidas de consumo. Como vimos previamente, tampoco se describieron anomalías importantes en la amplitud de este componente en los CIA, si bien estas podrían emerger en futuras evaluaciones tal y como se observó en el estudio longitudinal de López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2014). Del mismo modo, estos autores observaron, en la segunda evaluación de su muestra, una correlación directa entre la amplitud de P3-NoGo y la cantidad de alcohol (gramos/semana) y velocidad de consumo (unidades de bebida estándar/hora). Además, informaron de una correlación negativa entre la edad de inicio de consumo regular de alcohol y la amplitud de P3-NoGo frontal. Por lo tanto, es posible que la aparición de anomalías claras en el componente P3-NoGo requiera de una historia de CIA más larga.

Por último, respecto a P1, los análisis de correlación mostraron que un inicio temprano en el consumo de alcohol se relacionó con mayores amplitudes de P1 en un contexto en el que los estímulos alcohólicos predominan. En este caso, este resultado es congruente con el posible desarrollo de un sesgo atencional hacia los estímulos Al, tal y como se describió en los estudios de Petit, Kornreich, Maurage et al., (2012) y Shin et al., (2010). Además, Petit, Kornreich, Maurage et al., (2012) también observaron una correlación positiva entre la amplitud de P1 (ante estímulos Al) y una historia de consumo CIA más larga y de mayor intensidad.

Objetivo 5. Examinar la presencia de anomalías asociadas al CIA en la conectividad funcional de las regiones implicadas en la inhibición de respuesta y su modulación en relación con el contenido motivacional de los estímulos.

Nuestro estudio nos permitió examinar, por primera vez en una muestra de jóvenes CIA, la CF asociada a la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con la sustancia de consumo. Para ello se analizó la CF durante los ensayos inhibitorios en las bandas clásicas de frecuencia del EEG en los segmentos temporales asociados a los componentes de los PE descritos previamente. Además, como veremos al final de este apartado, se analizó, de forma exploratoria, la CF en la ventana posterior a la ejecución de la respuesta inhibitoria (550 a 1000 ms).

En líneas generales, los resultados se caracterizaron por la presencia, en los CIA, de diversos patrones de hiperconectividad funcional en las bandas de frecuencia theta y beta rápida. Estas diferencias en la inhibición de respuesta se encontraron tanto a nivel intragrupo, al comparar el tipo de estímulo presente durante las inhibiciones correctas (NoAl vs Al), como entre grupos, al comparar los patrones de conectividad de CIAs y CNs. En el caso de los contrastes intragrupo (NoGo ante NoAl vs. NoGo ante Al), los resultados van en línea con los hallazgos de los análisis de voltaje de los componentes de PEs, encontrándose, en el grupo CIA, mayor CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a los Al). Esta mayor CF se relacionó con un reclutamiento neural compensatorio relacionado con la monitorización del conflicto. En cuanto a los análisis de CF entre grupos, a diferencia de lo observado en los análisis de voltaje de los componentes de PEs, sí permitieron detectar diferencias entre el grupo CIA y el grupo CN. Las diferencias de CF entre CIAs y CNs implicaron ventanas temporales y patrones espaciales diferentes en función de si la inhibición de respuesta se ejecutó ante estímulos NoAl o ante estímulos Al. Dada la diversidad de hallazgos descritos, los discutiremos de forma separada en los próximos párrafos.

Tal y como se ha discutido en el apartado correspondiente al objetivo 2, la principal anomalía detectada en el grupo CIA en los

análisis de PEs de nuestra tarea se encontró en el componente N2-NoGo (lo cual fue consistente con otros estudios similares como Lannoy, Dormal et al., 2018). En cuanto a los análisis de CF, los contrastes intragrupo del grupo CIA (NoAl vs. Al) parecen apoyar este hallazgo. Los CIA presentaron un patrón de hiperconectividad en la banda theta durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a los Al) en la ventana de 150 a 300 ms. A nivel espacial este patrón abarcó la comunicación entre regiones frontales, parietales y temporales derechas. Tal y como se ha descrito previamente, la actividad theta frontal en tareas atencionales y de control cognitivo parece originarse en regiones como el CCA y el GFI, y estaría detrás de la generación de componentes de PEs de la familia de N2, incluido N2-NoGo (Frank y Cavanagh, 2014). Este hallazgo es consistente con la mayor amplitud de N2-NoGo observada en los CIA al inhibir la respuesta ante estímulos NoAl. Por tanto, es coherente con la interpretación de los resultados dentro de la Teoría de la monitorización del conflicto (Botvinick et al., 2004). De hecho, estudios previos han descrito un incremento en la potencia y/o la conectividad en theta frontal medial ante un incremento del conflicto entre respuestas y/o una mayor dificultad de la tarea (Nigbur et al., 2011).

La banda theta se ha postulado, además, como un mecanismo de comunicación e integración neural entre regiones distantes que permite generar redes neurales temporales relacionadas con la selección de información relevante para nuestras metas (Cavanagh y Frank, 2014; Womelsdorf et al., 2010). De este modo, el amplio patrón de hiperconectividad detectado en los CIA al comparar la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (frente a los Al) representaría el incremento compensatorio de la comunicación neural necesario para resolver el conflicto entre respuestas de forma acorde a los objetivos de la tarea. Esta comunicación permitiría a los CIA integrar las diversas fuentes de información (perceptivas, de memoria de trabajo, motivacionales, etc.) implicadas en la decisión, favoreciendo aquella información relacionada con la respuesta relevante para la tarea (omitir la respuesta ante NoAl) en detrimento de la información implicada en la respuesta predominante (emitir la respuesta ante Al).

Además, en el grupo CIA, los contrastes intragrupo mostraron un patrón de hiperconectividad (ante NoGo de tipo NoAl respecto a NoGo de tipo Al) en la banda beta rápida en la ventana de 100 a 550 ms entre la cisura calcarina derecha (implicada en el procesamiento perceptivo de los estímulos) y el GFI derecho (relacionado con el control inhibitorio: Aron et al., 2014). De acuerdo con Schmidt et al. (2019), la actividad beta prefrontal funcionaría como un mecanismo global de supresión neural, que aplicaría un control arriba-abajo sobre aquellas fuentes de información (percepción, memoria de trabajo, memoria episódica, entre otros) no relevantes para nuestras metas. De este modo, así como hemos descrito que la mayor actividad en la banda theta actuaría facilitando la comunicación e integración de información necesaria para la resolución del conflicto entre respuestas en favor de los objetivos de la tarea, la actividad en la banda beta actuaría (en una ventana temporal más amplia) inhibiendo aquella información no acorde con los objetivos de la misma. Por lo tanto, el patrón de hiperconectividad observado en los CIA en beta rápida durante la inhibición de respuesta ante NoAl (respecto a Al) entre el GFI derecho y la cisura calcarina derecha podría implicar la aplicación de mecanismos de control arriba-abajo de aquellas características de los estímulos que podrían provocar, de no controlarse, la selección de la respuesta (Go) que ya se encuentra favorecida a nivel motor por su mayor frecuencia en la tarea. Además, este control arriba-abajo se aplicó desde fases tempranas del procesamiento perceptivo (100 ms) hasta la emisión (o no emisión) de la respuesta motora requerida, lo que ya se ha observado previamente (Waldhauser et al., 2012). En base a esto, el hallazgo en los análisis de correlación del incremento de la amplitud de P1 ante estímulos Al en aquellos sujetos con una historia más larga de consumo (en línea con los resultados de Petit, Kornreich, Muraige et al., 2012, y Shin et al., 2010) sugieren que, en estados más avanzados de CIA estos mecanismos de control arriba-abajo podrían dejar de estar disponibles.

En términos de los modelos del procesamiento dual, estos resultados sugieren que, para lograr la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl durante la condición Go-Al/NoGo-NoAl (respecto a la alternativa), el grupo CIA requiere mayor CF del sistema

reflexivo. Esta obedecería a un mecanismo compensatorio que permitiría a los CIA superar la sobreactivación del sistema automático-afectivo (fruto de la tendencia a responder propia de la mayor frecuencia de los ensayos Go e incrementada por el contenido motivacional de los estímulos, de tipo Al). Para ello, el sistema reflexivo de los CIA parece recurrir a dos mecanismos. Por un lado, de forma general, aplicaría un control arriba-abajo para inhibir aquella información perceptiva relacionada con la respuesta predominante (manifestada por la mayor actividad en la banda beta en la ventana y regiones descritas). Por otro, durante la fase de monitorización del conflicto, se favorecería la integración de las distintas fuentes de información relacionadas con la respuesta correcta (no responder a NoAl) (manifestada por la mayor actividad en la banda theta en la ventana y regiones indicadas).

En cuanto a los contrastes entre grupos, estos permitieron detectar diferencias entre el grupo CN y el grupo CIA durante la inhibición satisfactoria de una respuesta predominante. Sin entrar en la dirección de los resultados, la presencia de este tipo de diferencias, que no se observaron en los análisis de voltaje de los componentes de PEs, ponen de manifiesto la sensibilidad de las medidas de CF utilizadas (PLV) para detectar las anomalías neurales relacionadas con el CIA. De forma más concreta, los CIA (al compararlos con el grupo CN) mostraron varios patrones de hiperconectividad funcional en las bandas beta rápida y theta. Estos patrones presentaron características temporales y espaciales específicas en función de si la inhibición de respuesta se hacía ante estímulos NoAl (en un contexto de respuesta frecuente ante Al) o ante estímulos Al (en un contexto de respuesta frecuente ante NoAl).

Durante la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl, se observó mayor conectividad en el grupo CIA que en el grupo CN en la banda beta rápida, en la ventana de 250 a 400 ms, en una red muy distribuida (frontal, parietal, temporal y occipital), con predominancia del hemisferio izquierdo. Como ya se ha descrito, el aumento de la actividad en la banda beta es característico de la inhibición motora mantenida durante los ensayos NoGo, y aunque aparece de forma bilateral, suele tener mayor presencia en el hemisferio

contralateral a la ejecución del movimiento (Doyle et al. 2005; Wagner et al., 2018). Además, la actividad en la banda beta no solo actuaría en un sentido anticinético o de señalización del *status quo* motor (Engel y Fries, 2010), sino que funcionaría como un mecanismo global de supresión neural (Schmidt et al. 2019). En las comparaciones intragrupo (NoGo-NoAl vs. NoGo-Al) observamos que este mecanismo actuaba durante toda la ventana temporal asociada a la inhibición de respuesta (de 100 a 550 ms), pero se constreñía a la comunicación entre el GFI y la cisura calcarina derecha. Esto apuntó a que, en los CIA, las diferencias entre la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl vs. Al se manifestaban a través de la supresión mantenida de información de tipo perceptivo. Sin embargo, las diferencias entre grupos aluden a una diferencia más amplia a nivel espacial, pero más constreñida a nivel temporal (250 a 400 ms). En este caso, para lograr la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl (en un contexto con predominio de estímulos Al) los CIA (respecto a los CNs) requerirían un mayor esfuerzo inhibitorio, aplicado desde el GFI (Aron et al., 2014), sobre múltiples regiones implicadas en distintos tipos de información (perceptiva, motora, motivacional y de memoria) relacionados con la respuesta predominante (Go-Al). Esta se relacionaría con la resolución del conflicto entre respuestas, detectado por el CCA, que indicaría una mayor necesidad de recursos inhibitorios en el grupo CIA (implementados a través del GFI) (Botvinick et al., 2004). En términos de los modelos del procesamiento dual, a la hora de inhibir una respuesta ante estímulos NoAl, CIAs y CNs se diferenciarían en la mayor cantidad de recursos de control arriba-abajo que recluta el sistema reflexivo de los CIA para superar la tendencia dominante a responder.

Este resultado no es consistente con los dos únicos estudios que exploraron la actividad de la banda beta en relación con la inhibición de respuesta en jóvenes CIA. Holcomb et al. (2019) describieron un decremento en la actividad de la banda beta de los CIA, mientras que López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2017) no encontraron diferencias entre grupos. Estas discrepancias podrían deberse a diferencias metodológicas, como el uso de una tarea Go/NoGo neutra en ambos estudios. Además, López-Caneda, Rodríguez Holguín et al.

(2017) recurrieron a una tarea con la misma proporción de ensayos Go y NoGo, lo que provocaría un menor conflicto entre los dos tipos de ensayos que conforman en este tipo de tareas (Nieuwenhuis et al., 2003).

En cuanto a la inhibición satisfactoria de estímulos A1, la comparación entre grupos (CIA vs. CN) puso de manifiesto un patrón de hiperconectividad en los CIA en la banda theta en la ventana de 100 a 550 ms (en regiones frontales, parietales, temporales y occipitales con predominio del hemisferio derecho), y en la banda beta rápida en la ventana de 300 a 450 ms (entre el CCP derecho y el COF derecho, y entre el CCP izquierdo y el COF, CCA, hipocampo y giro parahipocampal izquierdos).

Como ya hemos visto, la mayor actividad en la banda theta con origen frontal medial se ha relacionado, de forma particular, con la superación de un conflicto incrementado entre respuestas incompatibles (como Go y NoGo), y de forma general, con la mayor dificultad de la tarea (Nigbur et al., 2011; Cavanagh y Frank, 2014). Dada la ausencia de diferencias entre grupos en la ejecución conductual de la tarea, esto apoyaría la presencia de un mecanismo neural compensatorio. De este modo, desde las fases de procesamiento perceptivo, pasando por la monitorización del conflicto y hasta la inhibición de la respuesta motora (100 a 550 ms) los CIA reclutarían una mayor cantidad de recursos neurales procedentes de múltiples regiones distantes (frontales, parietales, temporales y en este caso también occipitales). Por tanto, en términos de los modelos del procesamiento dual, los CIA recurrirían a más recursos neurales del sistema reflexivo para superar la mayor dificultad que les supone inhibir una respuesta ante estímulos de tipo A1.

Paralelamente, en la ventana de 350 a 450 ms, los CIA presentaron, respecto al grupo CN, un patrón de hiperconectividad en beta rápida que abarcó, dentro de cada hemisferio, la comunicación entre el CCP bilateral y el COF medial. Además, en el hemisferio izquierdo se observó una mayor conectividad entre CCP, el CCA, hipocampo y giro parahipocampal. Este resultado reflejaría la mayor comunicación, en los CIA (respecto a los CN), entre núcleos de la red neural por defecto

(CCP), la red de prominencia (CCA) y la memoria (Raichle, 2011; Uddin, 2015). Este tipo de activación se ha relacionado, para distintos grupos de abuso de sustancias, con el procesamiento exteroceptivo y el *craving* (Feldstein Ewing et al., 2012, McClernon et al., 2009), incluido el alcohol (De Ridder et al., 2011; Huang, Mohan et al., 2018; Tapert et al., 2003). Por lo tanto, la evidencia indicaría que, para los CIA, los estímulos AI tendrían una mayor relevancia motivacional que para los CN. Esta mayor relevancia se relacionaría con sensaciones de *craving* producidas por este tipo de estímulos, y su origen podría ser el resultado de la asociación entre la exposición repetida a este tipo de estímulos (botellas, copas, latas etc.) y los eventos fisiológicos desencadenados por el consumo de la sustancia (Wiers et al., 2007). Sin embargo, dado el carácter transversal del estudio, no podemos concluir si esta actividad es causa o consecuencia del consumo repetido de alcohol. En uno de los escasos estudios longitudinales que evaluaron el desarrollo del CIA previo al inicio del consumo de alcohol, Morgenstern et al. (2016) observaron que la presencia de síntomas de *craving* en edades tempranas predecía la aparición de CIA dos años más tarde.

Exploración de las posibles anomalías en la conectividad funcional tras la inhibición de la respuesta motora (evaluación/monitorización del resultado del proceso inhibitorio)

Por último, y a modo exploratorio, se incluyó en los análisis la ventana de 550 a 1000 ms, con el objetivo de inspeccionar la CF posterior a la inhibición satisfactoria de la respuesta. De nuevo los resultados pusieron de manifiesto patrones de hiperconectividad asociados al grupo CIA que apuntan, en líneas generales, a mayor actividad en el intervalo temporal en que se realiza la evaluación/monitorización de la respuesta emitida, que podría asociarse a una menor confianza o mayor incertidumbre durante la selección/emisión de la misma por parte de los CIA.

Concretamente, los contrastes intragrupo (NoAI vs. AI), permitieron detectar en los CIA un patrón de hiperconectividad tras la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAI (con respecto a la inhibición de respuesta ante estímulos AI). Este afectó a la

comunicación en la banda theta en regiones que pertenecían de forma predominante el hemisferio izquierdo. Específicamente se observó mayor conectividad entre regiones parietales izquierdas (GTS, GAng y el precúneo), temporales izquierdas (hipocampo y giro parahipocampal) y occipitales izquierdas. Además, el GAng y el precúneo izquierdos presentaron mayor conectividad con la ínsula izquierda, y, a nivel bilateral, con el CCA, el GFI y el COF. La actividad de regiones como el GTS, el GAng y el precúneo se ha relacionado con la detección de discrepancias entre las acciones predichas y las ejecutadas (Sperduti et al., 2011). De forma concreta se ha asociado la mayor activación del GAng con una menor percepción de control sobre las acciones propias (Kühn et al., 2013). Como ya hemos visto, en el periodo previo a la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (en un contexto de respuesta predominante ante estímulos Al) los CIA recurrieron a un mayor reclutamiento de recursos de monitorización del conflicto que en la condición alternativa. A pesar de superar el conflicto entre respuestas de forma satisfactoria, estos resultados sugieren que el grupo CIA, durante la condición Go-Al/NoGo-NoAl (en comparación con la alternativa), experimentaría un menor control sobre la respuesta seleccionada. En términos de los modelos de procesamiento dual, es posible que, incluso después de inhibir de forma satisfactoria la respuesta ante el estímulo NoAl (suprimiéndose la tendencia predominante a responder a Go-Al), la sobreactivación del sistema automático-afectivo reduzca la confianza en los mecanismos de control aplicados por el sistema reflexivo. En relación con estos resultados, en un estudio prospectivo de Mahmood et al., (2013) la activación del GAng en la tarea Go/NoGo predijo un mayor consumo de alcohol (18 meses después) en jóvenes que consumían alcohol de forma frecuente. En este sentido, los modelos del procesamiento dual aplicados al alcoholismo señalan a la pérdida de control sobre las propias acciones como uno de los aspectos centrales de las conductas de abuso (Noël et al., 2010).

En cuanto a los contrastes entre grupos, por su parte, se registró un patrón de hiperconectividad en la banda beta rápida en el grupo CIA (respecto al grupo CN) tras la inhibición satisfactoria de respuesta ante estímulos NoAl. A nivel espacial este patrón se limitó al hemisferio

izquierdo, abarcando la comunicación entre regiones temporales (hipocampo, giro parahipocampal, GTS, polo temporal) con regiones occipitales (cisura calcarina y giro lingual) y frontales (CCA, GFI). Este tipo de actividad se ha denominado restablecimiento de beta posterior al movimiento (del inglés *post-movement beta rebound*: PMBR) y se ha relacionado con la revisión y/o mantenimiento del plan motor. El PMBR suele ser mayor cuanto mayor es la incertidumbre durante la selección de la decisión motora (Schmidt et al., 2019). Esta interpretación es congruente con las anomalías detectadas en la ventana previa a la emisión de la respuesta: dado que los CIA requirieron de actividad compensatoria para lograr inhibir satisfactoriamente la respuesta ante estímulos NoAl (en un contexto de respuesta frecuente ante estímulos Al), es posible que la confianza en el plan motor seleccionado sea menor, y el PMBR sea, por tanto, mayor. De acuerdo con Tan et al. (2016), el incremento en el PMBR podría estar señalando un refuerzo en la fiabilidad de la información utilizada para la selección de la respuesta motora (dado que, a pesar del mayor conflicto experimentado, esta fue correcta).

7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Como en cualquier investigación de carácter científico, son varias las limitaciones que han de tenerse en cuenta a la hora de valorar los resultados presentados en esta tesis.

En primer lugar, la naturaleza transversal de los resultados nos impide extraer relaciones de tipo causal entre las anomalías observadas y el CIA. Estudios longitudinales previos como los de López-Caneda et al. (2012) y López-Caneda, Rodríguez Holguín et al. (2014) ya pusieron de manifiesto que el CIA no solo se relaciona con anomalías de PEs en una tarea Go/NoGo en una primera evaluación, sino que, el mantenimiento de esta forma de consumo conlleva el incremento de dichas anomalías y la aparición de otras nuevas. Por otro lado, mostraron también que el abandono del CIA conllevaba cierta reversibilidad de las anomalías detectadas. En este sentido, el análisis de los datos de seguimiento (dos años más tarde) recogidos como parte del proyecto de investigación en los que se enmarca esta tesis proporcionará luz sobre los efectos de la persistencia del CIA sobre los hallazgos presentados. En todo caso, la falta de medidas previas al inicio de consumo no nos permitirá determinar si las anomalías detectadas en los CIA son un factor de riesgo que propiciaría esta forma de consumo, o si son consecuencia del mismo.

Por otro lado, son varios los aspectos a tener en cuenta en lo que se refiere a la selección de la muestra. En primer lugar, la selección de estudiantes universitarios en los que se presupone un alto rendimiento cognitivo podría tener implicaciones, por un lado, en la ejecución de la tarea Go/NoGo, cuya sencillez podría llevar a un efecto techo que dificulte la detección de anomalías entre grupos. Ejemplo de ello es la baja proporción de falsas alarmas cometidas durante la tarea. Si bien el análisis de las falsas alarmas no entraba dentro de los objetivos de la presente tesis, futuras investigaciones deberían tener en cuenta estos aspectos, dado que de forma reciente se han descrito anomalías en los CIA relacionadas con el procesamiento de los errores (Lannoy, D'Hondt et al., 2017). Por otro lado, el tipo de muestra descrito en esta

tesis, unido al estricto control de variables confusoras podría limitar en cierta medida la representatividad de los resultados obtenidos. Cabe mencionar sin embargo que dicho control de variables es fundamental para limitar de forma precisa los efectos del CIA en el funcionamiento neurocognitivo de los jóvenes. En todo caso, la detección de anomalías en una selección de participantes sanos y con un alto rendimiento cognitivo podría implicar una infravaloración de las consecuencias del CIA en la población general de jóvenes y adolescentes.

En cuanto al diseño de la tarea Go/NoGo, además de las cuestiones mencionadas sobre su nivel de dificultad, es posible que las imágenes de bebidas no alcohólicas (como refrescos, aguas o zumos, entre otras) puedan presentar también cierto valor motivacional. Por este motivo, futuros diseños deberían plantear la posibilidad de añadir una categoría de características más neutras. Por otro lado, el uso de paradigmas que permitan incluir una selección más personalizada de las preferencias de consumo de alcohol podría ayudar a detectar en mayor medida la presencia de sesgos motivacionales en los CIA, de acuerdo con las observaciones de Thurin et al., (2017).

Por último, con respecto a los análisis de CF, la falta de trabajos previos de este tipo en la literatura sobre jóvenes CIA nos hizo seleccionar un planteamiento exploratorio, basado en los análisis de voltaje de los componentes de PEs. La falta de hipótesis previas bien definidas en torno a las características espaciales, temporales y de frecuencia detectadas demandan cautela a la hora de interpretar los resultados obtenidos. El seguimiento de dichos resultados y la réplica de los mismos será fundamental para confirmar dichas interpretaciones.

8. CONCLUSIONES

La presente tesis aporta evidencia acerca de la presencia, en jóvenes CIA universitarios, de anomalías electrofisiológicas en los procesos de inhibición de respuesta relacionadas con el contenido motivacional de los estímulos de una tarea Go/NoGo de bebidas. Los resultados obtenidos dentro del marco de los modelos del procesamiento dual han resaltado una vez más la necesidad de tener en cuenta los aspectos motivacionales a la hora de explorar las consecuencias neurocognitivas en este patrón de consumo en jóvenes y adolescentes. A partir de los resultados discutidos se concluye que:

- 1) Los jóvenes universitarios CIA presentaron anomalías en los componentes de PEs relacionadas con la inhibición de respuesta, concretamente con el proceso de monitorización del conflicto. Sin embargo, estas anomalías solo se manifestaron en relación con el contenido motivacional de los estímulos inhibidos, por lo que no se puede concluir que se deban a una alteración específica del sistema reflexivo del grupo CIA.
- 2) El grupo CIA, y no el CN, presentó mayor amplitud del componente N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (al compararlo con la inhibición de respuesta ante estímulos Al). Esta actividad indicaría, en los CIA, la detección de mayor conflicto entre las respuestas Go-Al y NoGo-NoAl (respecto a la condición alternativa). En esta condición, el sistema reflexivo de los CIA estaría recurriendo a recursos compensatorios de monitorización de conflicto para superar la sobreactivación del sistema automático-afectivo.
- 3) No se detectaron, en el grupo CIA, anomalías que indiquen la presencia generalizada de sesgos atencionales provocados por los estímulos asociados al alcohol. Únicamente, en el grupo CIA, ante estímulos de tipo Al, se observó una ausencia de diferencias en la amplitud de P1 entre los ensayos Go y NoGo (diferencias que sí estaban presentes en el grupo CN y en el grupo CIA ante ensayos de tipo NoAl).

- 4) No se encontraron diferencias de género asociadas al CIA durante la inhibición de respuesta ante estímulos con contenido motivacional. Únicamente se observó que, en los hombres CIA, la evaluación/cierre del proceso inhibitorio (manifestado por la amplitud de P3-NoGo) se vio modulado por el contenido motivacional de los estímulos de forma diferente que en el grupo CN y las mujeres CIA.
- 5) En el grupo CIA se observó una correlación directa entre la amplitud N2-NoGo ante NoAl y la intensidad e historia de CIA. Además, el análisis de moderación basado en regresión mostró que la mayor amplitud de N2-NoGo durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl se encontró en aquellos sujetos con una historia de consumo breve (edad de inicio tardía) pero de elevada frecuencia e intensidad (mayor número de episodios CIA y número total de bebidas). Por otro lado, una edad de inicio de consumo temprano mostró una correlación directa con la amplitud de P1 ante Go-Al y NoGo-NoAl.
- 6) Los análisis de CF permitieron confirmar, en el grupo CIA, las anomalías observadas en los análisis de voltaje de PEs en torno al componente N2-NoGo. Durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl (respecto a la inhibición de respuesta ante estímulos Al) el grupo CIA reclutó más recursos de monitorización de conflicto (a través de una mayor conectividad en la banda theta frontal), con el objetivo de facilitar la integración de información implicada en la resolución de dicho conflicto en favor de la respuesta relevante para la tarea (no responder). Además, durante una ventana temporal amplia (100-550 ms), a través de la actividad de la banda beta rápida, el grupo CIA (respecto al grupo CN) aplicó más recursos de control arriba-abajo (implementados por el GFI derecho sobre regiones occipitales) sobre las características perceptivas de los estímulos de la respuesta dominante pero incompatible con los objetivos de la tarea (Go-Al). En ambos casos, el sistema reflexivo estaría aplicando recursos compensatorios que permiten la correcta ejecución de la tarea.

- 7) Los análisis de CF permitieron detectar diferencias entre el grupo CIA y el grupo CN que no se detectaron mediante los análisis de voltaje de los componentes de PEs. Los jóvenes CIA (respecto a los CNs) presentaron varios patrones de hiperconectividad en las bandas beta rápida y theta con características espaciales y temporales específicas en función del tipo de estímulo que requirió la inhibición de respuesta. Los análisis de CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos NoAl pusieron de manifiesto que los CIAs recurren a mayor control arriba-abajo (implementado a través de la actividad en la banda beta rápida por el GFI) sobre diferentes regiones implicadas en el procesamiento de información perceptiva, motora, de memoria de trabajo y motivacional. Por otro lado, los análisis de CF durante la inhibición de respuesta ante estímulos Al sugirieron que, para los CIAs, esta condición de la tarea presenta mayor dificultad que para los CNs. La mayor CF en la banda theta en la red frontoparietal derecha reflejó el mayor reclutamiento, por parte del sistema reflexivo de los CIA, de recursos atencionales y de control cognitivo a lo largo de toda la ventana temporal (100-550 ms). Además, la mayor CF en beta rápida en el grupo CIA (respecto al CN) entre regiones relacionadas en el procesamiento exteroceptivo de los estímulos y el *craving* (CCP, CCA, COF, hipocampo, giro parahipocampal) puso de manifiesto la mayor relevancia de los estímulos Al para el grupo CIA.
- 8) Finalmente, el análisis exploratorio de las ventanas posteriores a la inhibición satisfactoria de la respuesta puso de manifiesto la presencia de anomalías en los procesos de monitorización y evaluación de la respuesta emitida en el grupo CIA.



9. REFERENCIAS

- Addicott, M. A., Marsh-Richard, D. M., Mathias, C. W., y Dougherty, D. M. (2007). The biphasic effects of alcohol: comparisons of subjective and objective measures of stimulation, sedation, and physical activity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(11), 1883-1890. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00518.x>
- Affan, R. O., Huang, S., Cruz, S. M., Holcomb, L. A., Nguyen, E., y Marinkovic, K. (2018). High-intensity binge drinking is associated with alterations in spontaneous neural oscillations in young adults. *Alcohol*, 70, 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.01.002>
- Agarwal, D. P. (2002). Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol and Alcoholism*, 37(5), 409-415. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.5.409>
- Alfonso-Loeches, S., y Guerri, C. (2011). Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48(1), 19-47. <https://doi.org/10.3109/10408363.2011.580567>
- Alfonso-Loeches, S., Pascual-Lucas, M., Blanco, A. M., Sanchez-Vera, I., y Guerri, C. (2010). Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *Journal of Neuroscience*, 30(24), 8285-8295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010>
- Ames, S. L., Grenard, J. L., He, Q., Stacy, A. W., Wong, S. W., Xiao, L., Xue, G., y Bechara, A. (2014). Functional imaging of an alcohol-Implicit Association Test (IAT). *Addiction Biology*, 19(3), 467. <https://doi.org/10.1111/adb.12071>
- Ames, S. L., Wong, S. W., Bechara, A., Cappelli, C., Dust, M., Grenard, J. L., y Stacy, A. W. (2014). Neural correlates of a Go/NoGo task with alcohol stimuli in light and heavy young drinkers.

- Behavioural Brain Research*, 274, 382-389.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.039>
- Arienzo, D., Happer, J. P., Molnar, S. M., Alderson-Myers, A., y Marinkovic, K. (2019). Binge drinking is associated with altered resting state functional connectivity of reward-salience and top down control networks. *Brain Imaging and Behavior*, 1-16.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00107-6>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., y Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Australian Institute of Health and Welfare [AIHW] (2017). *National Drug Strategy Household Survey 2016: Detailed Findings*. Canberra: AIHW. Recuperado de:
<https://www.aihw.gov.au/reports/illicit-use-of-drugs/2016-ndshs-detailed/contents/table-of-contents>
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.02.004>
- Banca, P., Lange, I., Worbe, Y., Howell, N. A., Irvine, M., Harrison, N. A., Moutussis, M., y Voon, V. (2016). Reflection impulsivity in binge drinking: behavioural and volumetric correlates. *Addiction Biology*, 21(2), 504-515.
<https://doi.org/10.1111/adb.12227>
- Banz, B. C., y Davalos, D. B. (2018). Attentional and Neural Processing of Affective and Alcohol-Related Images in University-Attending Emerging Adults. *Emerging Adulthood*, 6(3), 213-218. <https://doi.org/10.1177/2167696817737933>
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458-1463.
<https://doi.org/10.1038/nn1584>

- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S. W., y Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39(4), 376-389. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00136-6)
- Becoña, E., Del Río, E. F., López, A., Míguez, M. C., Castro, J., Nogueiras, L., Flórez, G.; Álvarez, S. y Vázquez, D. (2011). La escala breve de evaluación del Síndrome de Dependencia de la Nicotina (NDSS-S) en fumadores españoles. *Psicothema*, 23(1), 126-132. <http://hdl.handle.net/10347/21306>
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., y Verbaten, M. N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Cognitive Brain Research*, 22(2), 221-231. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.08.011>
- Bell, R. L., Rodd, Z. A., Sable, H. J., Schultz, J. A., Hsu, C. C., Lumeng, L., Murphy, J. M., y McBride, W. J. (2006). Daily patterns of ethanol drinking in peri-adolescent and adult alcohol-preferring (P) rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 83(1), 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.12.004>
- Blakemore, S. J. (2012). Imaging brain development: the adolescent brain. *Neuroimage*, 61(2), 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.080>
- Blakemore, S. J., y Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3-4), 296-312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Boelema, S. R., Harakeh, Z., Van Zandvoort, M. J., Reijneveld, S. A., Verhulst, F. C., Ormel, J., y Vollebergh, W. A. (2015). Adolescent heavy drinking does not affect maturation of basic executive functioning: longitudinal findings from the TRAILS study. *PLoS One*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139186>

- Boubeta, A. R., Golpe, S., Barreiro, C., Gómez, P., y Folgar, M. I. (2018). La edad de inicio en el consumo de alcohol en adolescentes: implicaciones y variables asociadas. *Adicciones*. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1266>
- Boutros, N., Semenova, S., Liu, W., Crews, F. T., y Markou, A. (2015). Adolescent intermittent ethanol exposure is associated with increased risky choice and decreased dopaminergic and cholinergic neuron markers in adult rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(2). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu003>
- Bø, R., Aker, M., Billieux, J., y Landrø, N. I. (2016). Binge drinkers are fast, able to stop—but they fail to adjust. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(1), 38-46. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617715001204>
- Bø, R., Billieux, J., y Landrø, N. I. (2016). Binge drinking is characterized by decisions favoring positive and discounting negative consequences. *Addiction Research & Theory*, 24(6), 499-506. <https://doi.org/10.3109/16066359.2016.1174215>
- Boccaletti, S., Kurths, J., Osipov, G., Valladares, D. L., y Zhou, C. S. (2002). The synchronization of chaotic systems. *Physics Reports*, 366(1-2), 1-101. [https://doi.org/10.1016/S0370-1573\(02\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0370-1573(02)00137-0)
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., y Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Briones, T. L. y Woods, J. (2013). Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. *Neuroscience*, 254, 324-334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.031>
- Broadwater, M. A., Liu, W., Crews, F. T., y Spear, L. P. (2014). Persistent loss of hippocampal neurogenesis and increased cell

- death following adolescent, but not adult, chronic ethanol exposure. *Developmental Neuroscience*, 36(3-4), 297-305. <https://doi.org/10.1159/000362874>
- Brumback, T., Squeglia, L. M., Jacobus, J., Pulido, C., Tapert, S. F., y Brown, S. A. (2015). Adolescent heavy drinkers' amplified brain responses to alcohol cues decrease over one month of abstinence. *Addictive Behaviors*, 46, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.03.001>
- Bruña, R., Maestú, F., y Pereda, E. (2018). Phase locking value revisited: teaching new tricks to an old dog. *Journal of Neural Engineering*, 15(5). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aacfe4>
- Bühler, M., y Mann, K. (2011). Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1771-1793. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01540.x>
- Burgos-Robles, A., Kimchi, E. Y., Izadmehr, E. M., Porzenheim, M. J., Ramos-Guasp, W. A., Nieh, E. H., Feliz-Ortiz, A. C., Namburi, P., Leppla, C. A., Presbrey, K. N., Anandalingam, K. K., Pagan-Rivera, P. A., Anahtar, M., Beyeler, A. y Tye, K. M. (2017). Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nature Neuroscience*, 20(6), 824-835. <https://doi.org/10.1038/nn.4553>
- Cai, W., Ryali, S., Chen, T., Li, C. S. R., y Menon, V. (2014). Dissociable roles of right inferior frontal cortex and anterior insula in inhibitory control: evidence from intrinsic and task-related functional parcellation, connectivity, and response profile analyses across multiple datasets. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14652-14667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-14.2014>
- Campanella, S., Absil, J., Carbia, C., Schroder, E., Peigneux, P., Bourguignon, M., Petieau, M., Metens, T., Nouali, M., Goldman, S., Cheron, G., Vervanck, P. y De Tiège, X. (2017). Neural correlates of correct and failed response inhibition in heavy versus light social drinkers: an fMRI study during a

- go/no-go task by healthy participants. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1796-1811. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9654-ymes>
- Campanella, S., Peigneux, P., Petit, G., Lallemand, F., Saeremans, M., Noël, X., y Ward, R. (2013). Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: a preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PloS One*, 8(4), e62260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062260>
- Carbia, C., Cadaveira, F., Caamano-Isorna, F., Rodriguez-Holguin, S., y Corral, M. (2017). Binge drinking during adolescence and young adulthood is associated with deficits in verbal episodic memory. *PLoS One*, 12(2), e0171393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171393>
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M., y Cadaveira, F. (2018). A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 332-349. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.013>
- Carlezon Jr, W. A., y Thomas, M. J. (2009). Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*, 56, 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.075>
- Casey, B. J., Heller, A. S., Gee, D. G., y Cohen, A. O. (2019). Development of the emotional brain. *Neuroscience Letters*, 693, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.055>
- Casey, B. J., y Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189-1201. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>
- Castiglione, A., Wagner, J., Anderson, M., y Aron, A. R. (2019). Preventing a thought from coming to mind elicits increased right

- frontal beta just as stopping action does. *Cerebral Cortex*, 29(5), 2160-2172. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz017>
- Cauda, F., Costa, T., Torta, D. M., Sacco, K., D'Agata, F., Duca, S., y Vercelli, A. (2012). Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks. *Neuroimage*, 62(1), 343-355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.012>
- Cavanagh, J. F., y Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Cheyne, D. O. (2013). MEG studies of sensorimotor rhythms: a review. *Experimental Neurology*, 245, 27-39. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.030>
- Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*, 16(4), 667-685. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
- Clapp, P., Bhawe, S. V., y Hoffman, P. L. (2008). How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. *Alcohol Research & Health*, 31(4), 310. PMID: [2072998029980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2072998029980/)
- Clawson, A., Clayson, P. E., Keith, C. M., Catron, C., y Larson, M. J. (2017). Conflict and performance monitoring throughout the lifespan: An event-related potential (ERP) and temporospatial component analysis. *Biological Psychology*, 124, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.01.012>
- Cohen-Gilbert, J. E., Nickerson, L. D., Sneider, J. T., Oot, E. N., Seraikas, A. M., Rohan, M. L., y Silveri, M. M. (2017). College binge drinking associated with decreased frontal activation to negative emotional distractors during inhibitory control. *Frontiers in Psychology*, 8, 1650.
- Coleman Jr, L. G., He, J., Lee, J., Styner, M., y Crews, F. T. (2011). Adolescent binge drinking alters adult brain neurotransmitter gene expression, behavior, brain regional volumes, and neurochemistry in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental*

- Research*, 35(4), 671-688. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01385.x>
- Correas, A., Cuesta, P., López-Caneda, E., Holguín, S. R., García-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., Cadaveira, F., y Maestú, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: a follow-up study. *Scientific Reports*, 6, 31293. <https://doi.org/10.1038/srep31293>
- Correas, Á., López-Caneda, E., Beaton, L., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Antón-Toro, L. F., ... y Marinkovic, K. (2019). Decreased event-related theta power and phase-synchrony in young binge drinkers during target detection: An anatomically-constrained MEG approach. *Journal of Psychopharmacology*, 33(3), 335-346. <https://doi.org/10.1177/0269881118805498>
- Correas, A., Rodríguez Holguín, S., Cuesta, P., López-Caneda, E., García-Moreno, L. M., Cadaveira, F., y Maestú, F. (2015). Exploratory analysis of power spectrum and functional connectivity during resting state in young binge drinkers: A MEG study. *International Journal of Neural Systems*, 25(03). <https://doi.org/10.1142/S0129065715500082>
- Cortés, M. T., Espejo, B., Giménez, J. A., Luque, L., Gómez, R., y Motos, P. (2011). Creencias asociadas al consumo intensivo de alcohol entre adolescentes. *Salud y Drogas*, 11(2), 179-202. <http://hdl.handle.net/10550/31205>
- Crane, N. A., Gorka, S. M., Phan, K. L., y Childs, E. (2018). Amygdala-orbitofrontal functional connectivity mediates the relationship between sensation seeking and alcohol use among binge-drinking adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.044>
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., y Rodríguez Holguín, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46(5), 415-425. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.002>

- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., y Cadaveira, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(11), 1870-1879. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x>
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., y Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109 (1-3), 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020>
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer III, R. C., y Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(11), 1712-1723. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x>
- Crews, F., He, J., y Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.001>
- Crews, F. T., y Vetreno, R. P. (2014). Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. *International Review of Neurobiology*, 118, 315-357. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5>
- Criaud, M., y Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003>
- Crone, E. A., y Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 636-650. <https://doi.org/10.1038/nrn3313>

- Crone, E. A., Ridderinkhof, R. K., Worm, M., Somsen, R. J., y Van Der Molen, M. W. (2004). Switching between spatial stimulus–response mappings: a developmental study of cognitive flexibility. *Developmental Science*, 7(4), 443-455. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2004.00365.x>
- Crone, E. A., Van Duijvenvoorde, A. C., y Peper, J. S. (2016). Annual Research Review: Neural contributions to risk-taking in adolescence—developmental changes and individual differences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 353-368. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12502>
- Cservenka, A., Jones, S. A., y Nagel, B. J. (2015). Reduced cerebellar brain activity during reward processing in adolescent binge drinkers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 110-120. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.06.004>
- Czapla, M., Simon, J. J., Friederich, H. C., Herpertz, S. C., Zimmermann, P., y Loeber, S. (2015). Is binge drinking in young adults associated with an alcohol-specific impairment of response inhibition? *European Addiction Research*, 21(2), 105-113. <https://doi.org/10.1159/000367939>
- Czernochowski, D., Nessler, D., y Friedman, D. (2010). On why not to rush older adults—relying on reactive cognitive control can effectively reduce errors at the expense of slowed responses. *Psychophysiology*, 47(4), 637-646. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00973.x>
- Dager, A. D., Anderson, B. M., Rosen, R., Khadka, S., Sawyer, B., Jiantonio-Kelly, R. E., Raskin, A. S., Tennen, H., Wood, R. M., Fallahi, C. R. y Pearlson, G. D. (2014). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) response to alcohol pictures predicts subsequent transition to heavy drinking in college students. *Addiction*, 109(4), 585-595. <https://doi.org/10.1111/add.12437>
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S., y Dom, G. (2011). Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study.

- Neuroscience Letters*, 496(1), 5-10.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.074>
- Degenhardt, L., O'Loughlin, C., Swift, W., Romaniuk, H., Carlin, J., Coffey, C., Hall, W. y Patton, G. (2013). The persistence of adolescent binge drinking into adulthood: findings from a 15-year prospective cohort study. *BMJ Open*, 3(8).
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003015>
- Deiana, S., Platt, B., y Riedel, G. (2011). The cholinergic system and spatial learning. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 389-411.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.036>
- Derogatis, L. R. (1983). *Administration, Scoring and Procedures Manual II for the Revised Version of the SCL-90*. Baltimore: John Hopkins University.
- DeWitt, S. J., Ketcherside, A., McQueeney, T. M., Dunlop, J. P., y Filbey, F. M. (2015). The hyper-sentient addict: an exteroception model of addiction. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(5), 374-381.
<https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1049701>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Díaz-Granados, J. L., y Graham, D. L. (2007). The effects of continuous and intermittent ethanol exposure in adolescence on the aversive properties of ethanol during adulthood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(12), 2020-2027.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00534.x>
- Dien, J. (2010). The ERP PCA Toolkit: An open-source program for advanced statistical analysis of event-related potential data. *Journal of Neuroscience Methods*, 187(1), 138-145.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.12.009>
- Dien, J. (2012). Applying principal components analysis to event-related potentials: a tutorial. *Developmental Neuropsychology*, 37(6), 497-517. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.697503>

- Dietler, M. (2006). Alcohol: Anthropological/archaeological perspectives. *Annual Review of Anthropology*, 35, 229-249. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.35.081705.123120>
- Doallo, S., Cadaveira, F., Corral, M., Mota, N., López-Caneda, E., y Holguín, S. R. (2014). Larger mid-dorsolateral prefrontal gray matter volume in young binge drinkers revealed by voxel-based morphometry. *PLoS One*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096380>
- Doremus, T. L., Brunell, S. C., Rajendran, P., y Spear, L. P. (2005). Factors influencing elevated ethanol consumption in adolescent relative to adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(10), 1796-1808. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000183007.65998.aa>
- Doremus, T. L., y Spear, L. P. (2007). Developmental differences in acute ethanol withdrawal in adolescent and adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(9), 1516-1527. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00457.x>
- Doremus, T. L., Varlinskaya, E. I., y Spear, L. P. (2010). Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. *Brain and Cognition*, 72(1), 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.08.008>
- Doucet, G., Naveau, M., Petit, L., Delcroix, N., Zago, L., Crivello, F., Jobard, G., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., Mellet, E., y Joliot, M. (2011). Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *Journal of Neurophysiology*, 105(6), 2753-2763. <https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010>
- Doyle, L. M., Yarrow, K., y Brown, P. (2005). Lateralization of event-related beta desynchronization in the EEG during pre-cued reaction time tasks. *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1879-1888. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.017>
- Dudley, R. (2002). Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: is alcoholism in modern humans an

- evolutionary hangover? *Addiction*, 97(4), 381-388.
<https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00002.x>
- Durston, S., Thomas, K. M., Yang, Y., Uluğ, A. M., Zimmerman, R. D., y Casey, B. J. (2002). A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental Science*, 5(4), 9-16.
<https://doi.org/10.1111/1467-7687.00235>
- Ehlers, C. L., Criado, J. R., Wills, D. N., Liu, W., y Crews, F. T. (2011). Periadolescent ethanol exposure reduces adult forebrain ChAT+ IR neurons: correlation with behavioral pathology. *Neuroscience*, 199, 333-345.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.011>
- Ehlers, C. L., Liu, W., Wills, D. N., y Crews, F. T. (2013). Periadolescent ethanol vapor exposure persistently reduces measures of hippocampal neurogenesis that are associated with behavioral outcomes in adulthood. *Neuroscience*, 244, 1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.03.058>
- Engel, A. K., y Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo?. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156-165.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Engel, A. K., Fries, P., y Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 704-716.
<https://doi.org/10.1038/35094565>
- Enríquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., y Huster, R. J. (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage*, 51(2), 877 - 887.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.043>
- Ernst, M., y Fudge, J. L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 367-382.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.009>Get rights and content

- Feldstein Ewing, S. W., Mead, H. K., Yezhuvath, U., DeWitt, S., Hutchison, K. E., y Filbey, F. M. (2012). A preliminary examination of how serotonergic polymorphisms influence brain response following an adolescent cannabis intervention. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(2-3), 112-116. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.10.011>
- Filbey, F. M., Dunlop, J., Ketcherside, A., Baine, J., Rhinehardt, T., Kuhn, B., y Alvi, T. (2016). fMRI study of neural sensitization to hedonic stimuli in long-term, daily cannabis users. *Human Brain Mapping*, 37(10), 3431-3443. <https://doi.org/10.1002/hbm.23250>
- Fleming, R. L., Acheson, S. K., Moore, S. D., Wilson, W. A., y Swartzwelder, H. S. (2012). In the rat, chronic intermittent ethanol exposure during adolescence alters the ethanol sensitivity of tonic inhibition in adulthood. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(2), 279-285. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01615.x>
- Fleming, K. A., y Bartholow, B. D. (2014). Alcohol cues, approach bias, and inhibitory control: Applying a dual process model of addiction to alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 28(1), 85. <https://doi.org/10.1037/a0031565>
- Folgueira-Ares, R., Cadaveira, F., Rodríguez Holguín, S., López-Caneda, E., Crego, A., y Pazo-Álvarez, P. (2017). Electrophysiological anomalies in Face-name Memory encoding in Young Binge Drinkers. *Frontiers in Psychiatry*, 8 (216). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00216>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., y Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046-10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>

- Franken, I. H., Luijten, M., van der Veen, F. M., y Van Strien, J. W. (2017). Cognitive control in young heavy drinkers: an ERP study. *Drug and Alcohol Dependence*, 175, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.036>
- Fries, P. (2015). Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Fuchs, M., Kastner, J., Wagner, M., Hawes, S., & Ebersole, J. S. (2002). A standardized boundary element method volume conductor model. *Clinical Neurophysiology*, 113(5), 702-712. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00030-5)
- Gass, J. T., Glen, W. B., McGonigal, J. T., Trantham-Davidson, H., Lopez, M. F., Randall, P. K., Yaxley, R., Floresco, S. B., y Chandler, L. J. (2014). Adolescent alcohol exposure reduces behavioral flexibility, promotes disinhibition, and increases resistance to extinction of ethanol self-administration in adulthood. *Neuropsychopharmacology*, 39(11), 2570-2583. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.109>
- Gee, D. G., Humphreys, K. L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E. H., Shapiro, M., Hare, T. A., Bookheimer, S.Y., y Tottenham, N. (2013). A developmental shift from positive to negative connectivity in human amygdala–prefrontal circuitry. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4584-4593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3446-12.2013>
- González de Rivera, J. L., y De las Cuevas, C. (1988). Versión española del cuestionario SCL-90-R. *Tenerife: Universidad de la Laguna*.
- Gordon, R., Heim, D., y MacAskill, S. (2012). Rethinking drinking cultures: A review of drinking cultures and a reconstructed dimensional approach. *Public Health*, 126(1), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.09.014>
- Grant, J. E., y Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions:

- cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Gratton, G., Coles, M. G., y Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)
- Griswold, M. G., Fullman, N., Hawley, C., Arian, N., Zimsen, S. R., Tymeson, H. D., Venkateswaranm, V., Tapp, A. D., Forouzanfar, M. H., Salama, S. J., Abate, K. H., Abate, D., Abay, S. M., Abbafati, C., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Aboyans, V., Abrar, M. M., Acharya, P., Adetokunboh, O. O., y Abate, K. H. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392(10152), 1015-1103. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
- Gu, S., Satterthwaite, T. D., Medaglia, J. D., Yang, M., Gur, R. E., Gur, R. C., y Bassett, D. S. (2015). Emergence of system roles in normative neurodevelopment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13681-13686.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1502829112>
- Gual, A. (2006). Alcohol in Spain: is it different? *Addiction*, 101(8), 1073-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01518.x>
- Güemes-Hidalgo, M., Ceñal, M., y Hidalgo, M. (2017). Pubertad y adolescencia. *Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia*, 5(1), 07-22.
- Haber, S. N., y Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hammond, C., Bergman, H., y Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>

- Hartley, D. E., Elsabagh, S., y File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(3), 611-619. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.027>
- Hayes, A. F. (2012). PROCESS: A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling. Recuperado de: <http://www.afhayes.com/public/process2012.pdf>
- Heffernan, T., Clark, R., Bartholomew, J., Ling, J., y Stephens, S. (2010). Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.12.013>
- Heikkinen, N., Niskanen, E., Könönen, M., Tolmunen, T., Kekkonen, V., Kivimäki, P., Tanila, H., Laukkanen, E., y Vanninen, R. (2017). Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction*, 112(4), 604-613. <https://doi.org/10.1111/add.13697>
- Heller, A. S., Cohen, A. O., Dreyfuss, M. F., y Casey, B. J. (2016). Changes in cortico-subcortical and subcortico-subcortical connectivity impact cognitive control to emotional cues across development. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(12), 1910-1918. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw097>
- Henges, A. L., y Marczinski, C. A. (2012). Impulsivity and alcohol consumption in young social drinkers. *Addictive Behaviors*, 37(2), 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.013>
- Herman, A. M., Critchley, H. D., y Duka, T. (2019). Binge drinking is associated with attenuated frontal and parietal activation during successful response inhibition in fearful context. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2297-2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.14108>
- Hermens, D. F., Lee, R. S., De Regt, T., Lagopoulos, J., Naismith, S. L., Scott, E. M., y Hickie, I. B. (2013). Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with

- depression. *Psychiatry Research*, 210(1), 256-262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.001>
- Holcomb, L. A., Huang, S., Cruz, S. M., y Marinkovic, K. (2019). Neural oscillatory dynamics of inhibitory control in young adult binge drinkers. *Biological Psychology*, 146, 107732. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107732>
- Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, 30(2), 179-185 <https://doi.org/10.1007/BF02289447>
- Howell, N. A., Worbe, Y., Lange, I., Tait, R., Irvine, M., Banca, P., Harrison, N. A., Bullmore, W.D. y Voon, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PloS One*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074164>
- Huang, S., Holcomb, L. A., Cruz, S. M., y Marinkovic, K. (2018). Altered oscillatory brain dynamics of emotional processing in young binge drinkers. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 18(1), 43-57. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0551-7>
- Huang, Y., Mohan, A., De Ridder, D., Sunaert, S., y Vanneste, S. (2018). The neural correlates of the unified percept of alcohol-related craving: a fMRI and EEG study. *Scientific Reports*, 8(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18471-y>
- Huang, M. X., Shih, J. J., Lee, R. R., Harrington, D. L., Thoma, R. J., Weisend, M. P., Hanlon, F., Paulson, K.M., Li, T., Martin, K., y Miller, G. A. (2004). Commonalities and differences among vectorized beamformers in electromagnetic source imaging. *Brain Topography*, 16(3), 139-158. <https://doi.org/10.1023/B:BRAT.0000019183.92439.51>
- Huizinga, M., Dolan, C. V., y Van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017-2036. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.010>

- Instituto de la Juventud de España [INJUVE] (2015) *Jóvenes, ocio y consumo*. Recuperado de: http://www.injuve.es/sites/default/files/conclusionessondeo_2014-3.pdf
- Jacobus, J., McQueeney, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T., y Tapert, S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(6), 349-355. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.07.006>
- Joel, D., y Fausto-Sterling, A. (2016). Beyond sex differences: new approaches for thinking about variation in brain structure and function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1688), 20150451. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0451>
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., Jia, Y., Grenard, J. L., Stacy, A. W., y Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46(2), 714-726. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012>
- Johnston, L. D., Miech, R. A., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., Schulenberg, J. E., y Patrick, M. E. (2019). Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2018: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. <https://doi.org/10.3998/2027.42/146530>
- Jones, S. A., Cservénka, A., y Nagel, B. J. (2016). Binge drinking impacts dorsal striatal response during decision making in adolescents. *Neuroimage*, 129, 378-388. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.044>
- Kashfi, K., Al-Khalil, K., Hou, J., Fang, D., Anderson, R., Rajmohan, R., Syapin, P., y O'Boyle, M. W. (2017). Hyper-brain connectivity in binge drinking college students: a diffusion tensor imaging study. *Neurocase*, 23(3-4), 179-186. <https://doi.org/10.1080/13554794.2017.1347264>

- Kesner, R. P., y Churchwell, J. C. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(3), 417-431. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002>
- Kim, C., Johnson, N. F., Cilles, S. E., y Gold, B. T. (2011). Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 31(13), 4771-4779. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5923-10.2011>
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., y Elger, C. (1999). The twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 52, 3-6. PMID: [10590970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590970/)
- Klempova, D., Sánchez, A., Vicente, J., Barrio, G., Domingo, A., Suelves, J. M., y Ramirez, V. (2009). Consumo problemático de cannabis en estudiantes españoles de 14-18 años: Validación de escalas.
- Koob, G. F., y Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Kraus, L., y Nociar, A. (2016). ESPAD report 2015: results from the European school survey project on alcohol and other drugs. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. <https://doi.org/10.2810/022073>
- Kreusch, F., Quertemont, E., Vilenne, A., y Hansenne, M. (2014). Alcohol abuse and ERP components in Go/No-go tasks using alcohol-related stimuli: impact of alcohol avoidance. *International Journal of Psychophysiology*, 94(1), 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.08.001>
- Kühn, S., Brass, M., y Haggard, P. (2013). Feeling in control: Neural correlates of experience of agency. *Cortex*, 49(7), 1935-1942. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.002>

- Kvamme, T. L., Schmidt, C., Strelchuk, D., Chang-Webb, Y. C., Baek, K., y Voon, V. (2016). Sexually dimorphic brain volume interaction in college-aged binge drinkers. *Neuroimage: Clinical*, 10, 310-317. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.004>
- Lachaux, J. P., Rodríguez, E., Martinerie, J., y Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194-208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)
- Lamm, C., Zelazo, P. D., y Lewis, M. D. (2006). Neural correlates of cognitive control in childhood and adolescence: Disentangling the contributions of age and executive function. *Neuropsychologia*, 44(11), 2139-2148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.013>
- Lannoy, S., Billieux, J., y Maurage, P. (2014). Beyond inhibition: A dual-process perspective to renew the exploration of binge drinking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 405. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00405>
- Lannoy, S., D'Hondt, F., Dormal, V., Billieux, J., y Maurage, P. (2017). Electrophysiological correlates of performance monitoring in binge drinking: Impaired error-related but preserved feedback processing. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2110-2121. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.005>
- Lannoy, S., D'Hondt, F., Dormal, V., Blanco, M., Brion, M., Billieux, J., ... y Maurage, P. (2018). Electrophysiological correlates of emotional crossmodal processing in binge drinking. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 18(6), 1076-1088. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0623-3>
- Lannoy, S., Dormal, V., Billieux, J., Brion, M., D'Hondt, F., y Maurage, P. (2018). A dual-process exploration of binge drinking: Evidence through behavioral and electrophysiological findings. *Addiction Biology*. <https://doi.org/10.1111/adb.12685>

- Lannoy, S., Dormal, V., Brion, M., Billieux, J., y Maurage, P. (2017). Preserved crossmodal integration of emotional signals in binge drinking. *Frontiers in Psychology*, 8, 984. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00984>
- Lannoy, S., Maurage, P., D'Hondt, F., Billieux, J., y Dormal, V. (2018). Executive impairments in binge drinking: evidence for a specific performance-monitoring difficulty during alcohol-related processing. *European Addiction Research*, 24, 118-127. <https://doi.org/10.1159/000490492>
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A., y Forstmeier, S. (2004). When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *European Journal of Neuroscience*, 20(9), 2483-2488. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03683.x>
- Lee, S. L., Chau, G. Y., Yao, C. T., Wu, C. W., y Yin, S. J. (2006). Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(7), 1132-1142. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00139.x>
- Lees, B., Mewton, L., Stapinski, L. A., Squeglia, L. M., Rae, C. D., y Teesson, M. (2019). Neurobiological and cognitive profile of young binge drinkers: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 1-29. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09411-w>
- Legleye, S., Karila, L., Beck, F., y Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12(4), 233-242. <https://doi.org/10.1080/14659890701476532>
- Lenroot, R. K., y Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition*, 72(1), 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.008>
- León-Carrión, J., García-Orza, J., y Pérez-Santamaría, F. J. (2004). Development of the inhibitory component of the executive functions in children and adolescents. *International Journal of*

- Neuroscience*, 114(10), 1291-1311.
<https://doi.org/10.1080/00207450490476066>
- Littel, M., Euser, A. S., Munafò, M. R., y Franken, I. H. (2012). Electrophysiological indices of biased cognitive processing of substance-related cues: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1803-1816.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.001>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Correias, A., Crego, A., Maestú, F., y Rodríguez Holguín, S. (2017). The brain of binge drinkers at rest: alterations in theta and beta oscillations in first-year college students with a binge drinking pattern. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 168.
<https://doi.org/10.1177/0269881116689258>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., y Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48(4), 464-471.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.002>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., Caamaño-Isorna, F., y Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107(10), 1796-1808. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x>
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A. C., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. <http://hdl.handle.net/1822/64018>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S., y Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48(5), 407-418. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.009>

- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Correas, Á., Carbia, C., González-Villar, A., Maestú, F., y Cadaveira, F. (2017). Binge drinking affects brain oscillations linked to motor inhibition and execution. *Journal of Psychopharmacology*, 31(7), 873-882. <https://doi.org/10.1177/0269881116689258>
- Lorenzo-Lago, A., Castro García, A. (2006). Alcohol y sistema nervioso central. *Adicciones*, 18(1)
- Luciana, M., Collins, P. F., Muetzel, R. L., y Lim, K. O. (2013). Effects of alcohol use initiation on brain structure in typically developing adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 345-355. <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.837057>
- Luciana, M., y Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four-to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36(3), 273-293. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00109-7)
- Luck, S.J. (2014) *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*; Mit Press: Cambridge, MA, USA.
- Ludwig, A. M. (1990). Alcohol input and creative output. *British Journal of Addiction*, 85(7), 953-963. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1990.tb03726.x>
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., y Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75(5), 1357-1372. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x>
- Luna, B., Padmanabhan, A., y O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence?. *Brain and Cognition*, 72(1), 101-113. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.08.005>
- Lundqvist, M., Herman, P., Warden, M. R., Brincat, S. L., y Miller, E. K. (2018). Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nature*

- Communications*, 9(1), 394. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02791-8>
- Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S. L., Buschman, T. J., y Miller, E. K. (2016). Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 90(1), 152-164. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.028>
- Martins, J. S., Bartholow, B. D., Cooper, M. L., Irvin, K. M., y Piasecki, T. M. (2019). Interactive Effects of Naturalistic Drinking Context and Alcohol Sensitivity on Neural Alcohol Cue-Reactivity Responses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(8), 1777-1789. <https://doi.org/10.1111/acer.14134>
- Mashhoon, Y., Czerkawski, C., Crowley, D. J., Cohen-Gilbert, J. E., Sneider, J. T., y Silveri, M. M. (2014). Binge alcohol consumption in emerging adults: anterior cingulate cortical “thinness” is associated with alcohol use patterns. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(7), 1955-1964. <https://doi.org/10.1111/acer.12475>
- Masuda, N., y Doiron, B. (2007). Gamma oscillations of spiking neural populations enhance signal discrimination. *PLoS Computational Biology*, 3(11), e236. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030236>
- Maurage, P., Bestelmeyer, P. E., Rouger, J., Charest, I., y Belin, P. (2013). Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *Neuroimage: Clinical*, 3, 218-225. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.010>
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P., y Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 892-901. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.018>
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures.

Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN, 34(2), 111. PMID: [19270761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270761/)

- McClermon, F. J., Kozink, R. V., Lutz, A. M., y Rose, J. E. (2009). 24-h smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. *Psychopharmacology*, 204(1), 25-35. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1436-9>
- McClure, S. M., y Bickel, W. K. (2014). A dual-systems perspective on addiction: contributions from neuroimaging and cognitive training. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 62. <https://doi.org/10.1111/nyas.12561>
- McGovern, P. E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G. R., Moreau, R. A., Nuñez, A., Butrym, E. D., Richards, M. P., Wang, C., Cheng, G., Zhao, Z. y Wang, C. (2004). Fermented beverages of pre-and proto-historic China. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(51), 17593-17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>
- McQueeny, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R., y Tapert, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278-1285. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x>
- Meda, S. A., Hawkins, K. A., Dager, A. D., Tennen, H., Khadka, S., Austad, C. S., Wood, R. M., Raskin, S., Fallahi, C. R., y Pearlson, G. D. (2018). Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(7), 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
- Menon, V., y Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>

- Michel, R. H., McGovern, P. E., y Badler, V. R. (1993). The first wine and beer. Chemical detection of ancient fermented beverages. *Analytical Chemistry*, 65(8), 408-413.
<https://doi.org/10.1021/ac00056a002>
- Miller, E. K., Lundqvist, M., y Bastos, A. M. (2018). Working Memory 2.0. *Neuron*, 100(2), 463-475.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.023>
- Molnar, S. M., Beaton, L. E., Happer, J. P., Holcomb, L. A., Huang, S., Arienzo, D., y Marinkovic, K. (2018). Behavioral and brain activity indices of cognitive control deficits in binge drinkers. *Brain sciences*, 8(1), 9. <https://doi.org/10.3390/brainsci8010009>
- Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., y Guerri, C. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, 233-244.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.015>
- Montesinos, J., Pascual, M., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J., y Guerri, C. (2016). Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 159-171.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.006>
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Holguín, S. R., Cadaveira F., y Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 108-114.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024>
- Moreno, M., Estévez, A. F., Zaldívar, F., Montes, J. M. G., Gutiérrez-Ferre, V. E., Esteban, L., Sánchez-Santed, y Flores, P. (2012). Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug and Alcohol*

Dependence, 124(3), 355-362.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.02.011>

Morgenstern, M., DiFranza, J. R., Wellman, R. J., Sargent, J. D., y Hanewinkel, R. (2016). Relationship between early symptoms of alcohol craving and binge drinking 2.5 years later. *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 183-189.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.008>

Morris, L. S., Dowell, N. G., Cercignani, M., Harrison, N. A., y Voon, V. (2018). Binge drinking differentially affects cortical and subcortical microstructure. *Addiction Biology*, 23(1), 403-411.
<https://doi.org/10.1111/adb.12493>

Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M. A., Mechelmans, D. J., Wood, J., Harrison, N. A., Robbins, W. T., Bullmore, E. T., y Voon, V. (2016). Jumping the gun: mapping neural correlates of waiting impulsivity and relevance across alcohol misuse. *Biological Psychiatry*, 79(6), 499-507.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.009>

Moure-Rodríguez, L., y Caamaño-Isorna, F. (2020). We Need to Delay the Age of Onset of Alcohol Consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 2739-2739. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082739>

Murty, V. P., Calabro, F., y Luna, B. (2016). The role of experience in adolescent cognitive development: Integration of executive, memory, and mesolimbic systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 70, 46-58.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.034>

Müller-Oehring, E. M., Kwon, D., Nagel, B. J., Sullivan, E. V., Chu, W., Rohlfing, T., Prouty, D., Nichols, N. B., Poline, J., Tapert, S. F., Brown, S., Cummins, K., Brumback, T., Brown, S. A., Colrain, I. M., Baker, F. C., De Bellis, M. D., Voyvodic, J. T. M., Clark, D. B., Pfefferbaum, A. y Pohl, K. M. (2018). Influences of age, sex, and moderate alcohol drinking on the intrinsic functional architecture of adolescent brains. *Cerebral*

- Cortex*, 28(3), 1049-1063.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx014>
- Nasrallah, N. A., Yang, T. W., y Bernstein, I. L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(41), 17600-17604.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0906629106>
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [NIAAA] (2004). NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking. *NIAAA Newsletter*, (3).
https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Van Den Wildenberg, W., y Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17-26.
<https://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17>
- Nigbur, R., Ivanova, G., y Stürmer, B. (2011). Theta power as a marker for cognitive interference. *Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2185-2194. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.030>
- Noël, X., Bechara, A., Brevers, D., Verbanck, P., y Campanella, S. (2010). Alcoholism and the loss of willpower: A neurocognitive perspective. *Journal of Psychophysiology*, 24(4), 240.
<https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000037>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA] (2019a). EDADES, Encuesta sobre alcohol, tabaco y otras drogas ilegales en España. *Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad.
http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019_Informe_EDADES.pdf
- Observatorio Español sobre Drogas y las Adicciones [OEDA] (2019b). Informe 2018/2019: ESTUDES, Encuesta sobre Uso de Drogas

en Enseñanzas Secundarias en España. *Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad.
https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018-19_Informe.pdf

Oddy, B. W., y Barry, R. J. (2009). The relationship of N2 and P3 to inhibitory processing of social drinkers in a Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 72(3), 323-330.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.02.002>

Office for National Statistics (2018). Adult drinking habits in Great Britain: 2017. <https://backup.ons.gov.uk/wp-content/uploads/sites/3/2018/05/Adult-drinking-habits-in-Great-Britain-2017.pdf>

Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., y Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011.
<https://doi.org/10.1155/2011/156869>.

Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Holguín, S. R., y Cadaveira, F. (2011). Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking). *Adicciones*, 23(1), 53-63.
<https://doi.org/10.20882/adicciones.167>

Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Holguín, S. R., y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37(2), 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.015>

Park, S., y Kim, M. S. (2018). An event-related potential study of spatial working memory in binge drinking college students. *PloS one*, 13(9), e0203696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203696>

Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Miñarro, J., y Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in

- adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 541-550. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x>
- Pascual, M., Boix, J., Felipe, V., y Guerri, C. (2009). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *Journal of Neurochemistry*, 108(4), 920-931. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05835.x>
- Pascual, M., Montesinos, J., Marcos, M., Laso, F. J., y Guerri, C. (2017). Gender differences in alcohol-induced immune response in human and animal adolescents with binge drinking: Role of TLR4. *Alcohol*, 100(60), 221. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.02.260>
- Paulus, M. P., y Stewart, J. L. (2014). Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.002>
- Paus, T., Keshavan, M., y Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947-957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Petit, G., Kornreich, C., Maurage, P., Noël, X., Letesson, C., Verbanck, P., y Campanella, S. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 925-936. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.042>
- Petit, G., Kornreich, C., Noël, X., Verbanck, P., y Campanella, S. (2012). Alcohol-related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-Go task: a preliminary assessment of event-related potentials. *PloS One*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037466>
- Petit, G., Kornreich, C., Verbanck, P., y Campanella, S. (2013). Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: A preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry*

- Research*, 209(3), 494-503.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.04.005>
- Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P., y Campanella, S. (2014). Binge drinking in adolescents: A review of neurophysiological and neuroimaging research. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 198-206.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt172>
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., y Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, 51(9), 874-887. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210046012>
- Philpot, R. M., Wecker, L., y Kirstein, C. L. (2009). Repeated ethanol exposure during adolescence alters the developmental trajectory of dopaminergic output from the nucleus accumbens septi. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(8), 805-815. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.009>
- Pierce, R. C., y Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(2), 215-238. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.016>
- Ponomarev, I. (2013). Epigenetic control of gene expression in the alcoholic brain. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35(1), 69. PMID: [24313166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313166/)
- Popović, M., Caballero-Bleda, M., Puelles, L., y Guerri, C. (2004). Multiple binge alcohol consumption during rat adolescence increases anxiety but does not impair retention in the passive avoidance task. *Neuroscience Letters*, 357(2), 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.046>
- Powers, A., y Casey, B. J. (2015). The adolescent brain and the emergence and peak of psychopathology. *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy*, 14(1), 3-15. <https://doi.org/10.1080/15289168.2015.1004889>

- Pronk, T., van Deursen, D. S., Beraha, E. M., Larsen, H., y Wiers, R. W. (2015). Validation of the Amsterdam Beverage Picture Set: A controlled picture set for cognitive bias measurement and modification paradigms. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(10), 2047-2055. <https://doi.org/10.1111/acer.12853>
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., y Paré, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(25), 8800-8807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08800.2003>
- Quoilin, C., Didone, V., Tirelli, E., y Quertemont, E. (2012). Developmental differences in ethanol-induced sensitization using postweanling, adolescent, and adult Swiss mice. *Psychopharmacology*, 219(4), 1165-1177. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2453-7>
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3-12. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0019>
- Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G. L., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T., Parry, C. P., Patra, J., Popova, S., Poznyak, V., Roerecke, M., Room, R., Samokhvalov, A. V., y Taylor, B. (2010). The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*, 105(5), 817-843. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., y Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177-182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Risher, M. L., Fleming, R. L., Boutros, N., Semenova, S., Wilson, W. A., Levin, E. D., Markou, A., Scott Swartzwelder, H., y Acheson, S. K. (2013). Long-term effects of chronic intermittent ethanol exposure in adolescent and adult rats: radial-arm maze performance and operant food reinforced responding. *PloS One*, 8(5). <https://dx.doi.org/journal.pone.0062940>

- Rochat, L., Maurage, P., Heeren, A., y Billieux, J. (2019). Let's open the decision-making umbrella: a framework for conceptualizing and assessing features of impaired decision making in addiction. *Neuropsychology Review*, 29(1), 27-51. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9387-3>
- Romine, C. B., y Reynolds, C. R. (2005). A model of the development of frontal lobe functioning: Findings from a meta-analysis. *Applied Neuropsychology*, 12(4), 190-201. https://doi.org/10.1207/s15324826an1204_2
- Room, R. (2010). Dry and wet cultures in the age of globalization. *Salute e Società*, 10(3), 229-237.
- Room, R., Jernigan, D., Carlini-Marlatt, B., Gureje, O., Mäkelä, K., Marshall, M., Medina-Mora, M.E., Monteiro, N., Parry, C., Partanen, J., Riley, L., y Saxena, S. (2002). *Alcohol in eveloping societies: A public health approach*. Finnish Foundation for Alcohol Studies.
- Ruiz, M. H., Strübing, F., Jabusch, H. C., y Altenmüller, E. (2011). EEG oscillatory patterns are associated with error prediction during music performance and are altered in musician's dystonia. *Neuroimage*, 55(4), 1791-1803. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.050>
- Rush, B. (1823). *An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind: With an account of the means of preventing, and of the remedies for curing them*. James Loring.
- Sahr, A. E., Thielen, R. J., Lumeng, L., Li, T. K., y McBride, W. J. (2004). Long-lasting alterations of the mesolimbic dopamine system after periadolescent ethanol drinking by alcohol-preferring rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(5), 702-711. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000125344.79677.1C>
- Salas-Gómez, D., Fernández-Gorgojo, M., Pozueta, A., Díaz-Ceballos, I., Lamaraín, M., Pérez, C., y Sánchez-Juan, P. (2016). Binge drinking in young university students is associated with

- alterations in executive functions related to their starting age. *Plos One*, 11(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166834>
- Sánchez-Roige, S., Baro, V., Trick, L., Pena-Oliver, Y., Stephens, D. N., y Duka, T. (2014). Exaggerated waiting impulsivity associated with human binge drinking, and high alcohol consumption in mice. *Neuropsychopharmacology*, 39(13), 2919-2927. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.151>
- Sanhueza, C., García-Moreno, L. M., y Expósito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23(2), 209-214. PMID: [21504671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21504671/)
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De la Fuente, J. R., y Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791-804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Scaife, J. C., y Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.05.015>
- Scherf, K. S., Sweeney, J. A., y Luna, B. (2006). Brain basis of developmental change in visuospatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(7), 1045-1058. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.7.1045>
- Schliebs, R., y Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 113(11), 1625-1644. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0579-2>
- Schmidt, R., Ruiz, M. H., Kilavik, B. E., Lundqvist, M., Starr, P. A., y Aron, A. R. (2019). Beta Oscillations in Working Memory, Executive Control of Movement and Thought, and Sensorimotor Function. *Journal of Neuroscience*, 39(42), 8231-8238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1163-19.2019>

- Schmithorst, V. J., y Yuan, W. (2010). White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain and Cognition*, 72(1), 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.005>
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., y Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44(1), 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.032>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reissm A. L., y Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapaport, J.N., y Giedd, J. N. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586-3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
- Sheppes, G., Suri, G., y Gross, J. J. (2015). Emotion regulation and psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 379-405. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112739>
- Shiffman, S., Waters, A. J., y Hickcox, M. (2004). The nicotine dependence syndrome scale: a multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, 6(2), 327-348. <https://doi.org/10.1080/1462220042000202481>
- Shin, E., Hopfinger, J. B., Lust, S. A., Henry, E. A., y Bartholow, B. D. (2010). Electrophysiological evidence of alcohol-related attentional bias in social drinkers low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24(3), 508. <https://doi.org/10.1037/a0019663>

- Shulman, E. P., Smith, A. R., Silva, K., Icenogle, G., Duell, N., Chein, J., y Steinberg, L. (2016). The dual systems model: Review, reappraisal, and reaffirmation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 103-117. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.010>
- Silvers, J. A., Insel, C., Powers, A., Franz, P., Helion, C., Martin, R. E., Weber, J., Mischel, W., Casey, B. J., y Ochsner, K. N. (2017). vLPFC–vmPFC–amygdala interactions underlie age-related differences in cognitive regulation of emotion. *Cerebral Cortex*, 27(7), 3502-3514. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw073>
- Sircar, R., y Sircar, D. (2006). Repeated ethanol treatment in adolescent rats alters cortical NMDA receptor. *Alcohol*, 39(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2006.07.002>
- Slawecki, C. J., Thorsell, A., y Ehlers, C. L. (2004). Long-term neurobehavioral effects of alcohol or nicotine exposure in adolescent animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 448.
- Smith, J. L., De Blasio, F. M., Iredale, J. M., Matthews, A. J., Bruno, R., Dwyer, M., ... y Mattick, R. P. (2017). Verbal learning and memory in cannabis and alcohol users: An event-related potential investigation. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02129>
- Smith, K. W., Gierski, F., Andre, J., Dowell, N. G., Cercignani, M., Naassila, M., y Duka, T. (2017). Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*, 22(2), 490-501. <https://doi.org/10.1111/adb.12332>
- Smith, J. L., y Mattick, R. P. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 398-404. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.06.020>
- Smith, J. L., Mattick, R. P., y Sufani, C. (2017). Error detection and behavioural inhibition in young heavy drinkers. *Drug and*

- Alcohol Dependence*, 171, 20-30.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.016>
- Sobell, L. C., y Sobell, M. B. (1995). *Alcohol timeline followback users' manual*. Toronto, Canada: *Addiction Research Foundation*.
- Somerville, L. H., Hare, T., y Casey, B. J. (2011). Frontostriatal maturation predicts cognitive control failure to appetitive cues in adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2123-2134. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21572>
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., Gonçalves, Ó. F., y Crego, A. (2017). Gray matter abnormalities in the inhibitory circuitry of young binge drinkers: a voxel-based morphometry study. *Frontiers in Psychology*, 8, 1567. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01567>
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., López-Caneda, E., Gonçalves, Ó. F., y Crego, A. (2019). Functional and structural connectivity of the executive control network in college binge drinkers. *Addictive Behaviors*, 99, 106009. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.033>
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., y Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3), 309-315. <https://doi.org/10.1038/nn1008>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., y Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *Journal of Neuroscience*, 21(22), 8819-8829. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-22-08819.2001>
- Spano, S. (2004). Stages of adolescent development: Research FACTS and findings. *ACT for Youth: Upstate Center of Excellence, Cornell University*. Recuperado de: http://www.actforyouth.net/resources/rf/rf_stages_0504.pdf

- Spear, L. P. (2013). Adolescent neurodevelopment. *Journal of Adolescent Health*, 52(2), 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.05.006>
- Spear, L. P. (2019). A Developmental Biological Perspective of Adolescent Substance Abuse: Animal Models. En *The Oxford Handbook of Adolescent Substance Abuse*. pp. 233-257. <https://10.0.4.69/oxfordhb/9780199735662.013.012>
- Sperduti, M., Delaveau, P., Fossati, P., y Nadel, J. (2011). Different brain structures related to self-and external-agency attribution: a brief review and meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 216(2), 151-157. <https://10.1007/s00429-010-0298-1>
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G., y Tapert, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(5), 749-760. <https://doi.org/10.15288/jsad.2012.73.749>
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., y Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1831-1841. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x>
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., y Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220(3), 529-539. <https://10.1007/s00213-011-2500-4>
- Strauss, E., Sherman, E. M., y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society.
- Suárez-Suárez, S., Doallo, S., Pérez-García, J. M., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2020). Response Inhibition and Binge Drinking During Transition to University:

- An fMRI Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 535. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00535>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA] (2016). Binge Drinking: Terminology and Patterns of Use. Recuperado de: <https://www.samhsa.gov/data/report/2017-methodological-summary-and-definitions>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA] (2017) Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. Disponible en: <https://store.samhsa.gov/product/Key-Substance-Use-and-Mental-Health-Indicators-in-the-United-States-/SMA17>
- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T. M., McEvoy, L. K., Dreyer, S., y Aron, A. R. (2009). Intracranial EEG reveals a time-and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *Journal of Neuroscience*, 29(40), 12675-12685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3359-09.2009>
- Tan, H., Wade, C., y Brown, P. (2016). Post-movement beta activity in sensorimotor cortex indexes confidence in the estimations from internal models. *Journal of Neuroscience*, 36(5), 1516-1528. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3204-15.2016>
- Tapert, S. F., Cheung, E. H., Brown, G. G., Frank, L. R., Paulus, M. P., Schweinsburg, A. D., y Brown, S. A. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 727-735. <https://doi:10.1001/archpsyc.60.7.727>
- Thompson, R. A. (1994). Emotion regulation: A theme in search of definition. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2-3), 25-52. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1994.tb01276.x>

- Thurin, K., Ceballos, N. A., y Graham, R. (2017). Alcohol preferences and event-related potentials to alcohol images in college students. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(6), 916-921. <https://doi.org/10.15288/jsad.2017.78.916>
- Townshend, J., y Duka, T. (2001). Attentional bias associated with alcohol cues: differences between heavy and occasional social drinkers. *Psychopharmacology*, 157(1), 67-74. <https://doi.org/10.1007/s002130100764>
- Townshend, J. M., y Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317-325. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5>
- Tsutsui, K. I., Oyama, K., Nakamura, S., y Iijima, T. (2016). Comparative overview of visuospatial working memory in monkeys and rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 99. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00099>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., y Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289. <https://10.1006/nimg.2001.0978>
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(1), 55-61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L. Q., Supekar, K. S., Ryali, S., y Menon, V. (2011). Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *Journal of Neuroscience*, 31(50), 18578-18589. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4465-11.2011>
- Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health and Research World*, 21(2), 144-148. PMID: [PMC6826822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6826822/)

- Van den Bos, R., Homberg, J., y de Visser, L. (2013). A critical review of sex differences in decision-making tasks: focus on the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research*, 238, 95-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002>
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., y Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867-880. <https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Varela, J., Braña, T., Real, E., y Rial, A. (2005). Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos Trastorno debido ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega. *Conselleria de Sanidade-Sergas. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia*.
- Varlinskaya, E. I., y Spear, L. P. (2004). Acute ethanol withdrawal (hangover) and social behavior in adolescent and adult male and female Sprague-Dawley rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(1), 40-50. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000108655.51087.DF>
- Varlinskaya, E. I., y Spear, L. P. (2015). Social consequences of ethanol: Impact of age, stress, and prior history of ethanol exposure. *Physiology & Behavior*, 148, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.062>
- Varlinskaya, E. I., Truxell, E., y Spear, L. P. (2014). Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence: effects on social behavior and ethanol sensitivity in adulthood. *Alcohol*, 48(5), 433-444. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.012>
- Versace, F., Minnix, J. A., Robinson, J. D., Lam, C. Y., Brown, V. L., y Cinciripini, P. M. (2011). Brain reactivity to emotional, neutral and cigarette-related stimuli in smokers. *Addiction Biology*, 16(2), 296-307. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00273.x>

- Vetreno, R. P., y Crews, F. T. (2015). Binge ethanol exposure during adolescence leads to a persistent loss of neurogenesis in the dorsal and ventral hippocampus that is associated with impaired adult cognitive functioning. *Frontiers in Neuroscience*, 9, (35). <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00035>
- Vetter, C. S., Doremus, T. L., y Spear, L. P. (2007). Time course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(7), 1159-1168. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00417.x>
- Vigário, R. N. (1997). Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(3), 395-404. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00042-8)
- Vogel, A. C., Power, J. D., Petersen, S. E., y Schlaggar, B. L. (2010). Development of the brain's functional network architecture. *Neuropsychology Review*, 20(4), 362-375. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9145-7>
- Vogt, B. A., Vogt, L., y Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*, 29(2), 452-466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.048>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., y Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15037-15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Wagner, J., Wessel, J. R., Ghahremani, A., y Aron, A. R. (2018). Establishing a right frontal beta signature for stopping action in scalp EEG: implications for testing inhibitory control in other task contexts. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(1), 107-118. https://doi.org/10.1162/jocn_a.01183
- Wahlstrom, D., Collins, P., White, T., y Luciana, M. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in

- adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain and Cognition*, 72(1), 146-159. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.013>
- Waldhauser, G. T., Johansson, M., y Hanslmayr, S. (2012). Alpha/beta oscillations indicate inhibition of interfering visual memories. *Journal of Neuroscience*, 32(6), 1953-1961.
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*, 90(3), 1195-1268. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008>
- Watson, T. D., Newton-Mora, M., y Pirkle, J. (2016). Event-related potential correlates of processing alcohol-related pictures in young adult binge drinkers. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 42(1), 77-87. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1099660>
- Wesley, M. J., Hanlon, C. A., y Porrino, L. J. (2011). Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 191(1), 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.10.002>
- Wessel, J. R., Conner, C. R., Aron, A. R., y Tandon, N. (2013). Chronometric electrical stimulation of right inferior frontal cortex increases motor braking. *Journal of Neuroscience*, 33(50), 19611-19619. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3468-13.2013>
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T., y Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663-671. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3198-2>
- Whelan, R., Watts, R., Orr, C. A., Althoff, R. R., Artiges, E., Banaschewski, T., ... y Conrod, P. J. (2014). Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers.

- Nature*, 512(7513), 185-189.
<https://doi.org/10.1038/nature13402>
- White, A. M., Bae, J. G., Truesdale, M. C., Ahmad, S., Wilson, W. A., y Swartzwelder, H. S. (2002). Chronic-intermittent ethanol exposure during adolescence prevents normal developmental changes in sensitivity to ethanol-induced motor impairments. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(7), 960-968. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02628.x>
- White, A. M., y Swartzwelder, H. S. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Developments In Alcoholism: an Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 17, 161. https://doi.org/10.1007/0-306-48626-1_8
- Wiers, R. W., Bartholow, B. D., van den Wildenberg, E., Thush, C., Engels, R. C., Sher, K. J., Grenard, J., Ames, S. L., y Stacy, A. W. (2007). Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 263-283. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.09.021>
- Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., Gmel, G., y Kantor, L. W. (2018). Gender differences in binge drinking: Prevalence, predictors, and consequences. *Alcohol research: current reviews*. PMID: [30557149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30557149/)
- Organización Mundial de la Salud [OMS] (2018). Global status report on alcohol and health. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
- Winograd, R. P., Littlefield, A. K., y Sher, K. J. (2012). Do people who “Mature Out” of drinking see themselves as more mature? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(7), 1212-1218. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01724.x41>

- Winward, J. L., Bekman, N. M., Hanson, K. L., Lejuez, C. W., y Brown, S. A. (2014). Changes in emotional reactivity and distress tolerance among heavy drinking adolescents during sustained abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(6), 1761-1769. <https://doi.org/10.1111/acer.12415>
- Winward, J. L., Hanson, K. L., Bekman, N. M., Tapert, S. F., y Brown, S. A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: neurocognitive functioning during early abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 218-229. <https://dx.doi.org/10.1017/S1355617713001410>
- Womelsdorf, T., Vinck, M., Leung, S. L., y Everling, S. (2010). Selective theta-synchronization of choice-relevant information subserves goal-directed behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 210. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00210>
- Worbe, Y., Irvine, M., Lange, I., Kundu, P., Howell, N. A., Harrison, N. A., ... y Voon, V. (2014). Neuronal correlates of risk-seeking attitudes to anticipated losses in binge drinkers. *Biological Psychiatry*, 76(9), 717-724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.028>
- Woud, M. L., Fitzgerald, D. A., Wiers, R. W., Rinck, M., y Becker, E. S. (2012). 'Getting into the spirit': Alcohol-related interpretation bias in heavy-drinking students. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(3), 627-632. <https://doi.org/10.1037/a0029025>
- Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., Wong, S. Zhong-Lin, L., Palmer, P., Yonglan, W., Jia, Y., y Anderson, J. C. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27(2), 443-454. <https://doi.org/10.1037/a0027892>
- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L. J., Stacy, W. A., Palmer, P., Wei, Y., Jia, Y, Fu, X. y Johnson, C. A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors.

- Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 547-557. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090808>
- Yoo, J. Y., y Kim, M. S. (2016). Deficits in decision-making and reversal learning in college students who participate in binge drinking. *Neuropsychiatry*, 6(6), 321-330. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000156>
- Yurgelun-Todd, D. (2007). Emotional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.009>
- Zavala, B., Damera, S., Dong, J. W., Lungu, C., Brown, P., y Zaghloul, K. A. (2017). Human subthalamic nucleus theta and beta oscillations entrain neuronal firing during sensorimotor conflict. *Cerebral Cortex*, 27(1), 496-508. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv244>
- Zhang, H., Jin, Y., Chan, J. S., Yang, F. C., y Cui, F. (2017). Dysfunctional early processing of facial expressions in hazardous drinkers: Evidence from an ERP study. *Scientific Reports*, 7(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13935-7>
- Zhang, W., y Luck, S. J. (2009). Feature-based attention modulates feedforward visual processing. *Nature Neuroscience*, 12(1), 24-25. <https://doi.org/10.1038/nn.2223>



ANEXOS

ANEXO I. INFORME DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA USC

ANEXO II. CUESTIONARIO DE AULA

**ANEXO III. DOCUMENTO DE CITA E INSTRUCCIONES PARA LA
EVALUACIÓN PSICOFISIOLÓGICA**

**ANEXO IV. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ESTADO DEL
PARTICIPANTE DURANTE LA EVALUACIÓN PSICOFISIOLÓGICA**

**ANEXO V. DOCUMENTO INFORMATIVO Y CONSENTIMIENTO
INFORMADO**

**ANEXO VI. CREACIÓN DEL SET DE IMÁGENES DE BEBIDAS ADAPTADO
A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

**ANEXO VII. ABREVIATURAS DE LAS REGIONES CORTICALES DEL AAL
INCLUIDAS EN LOS ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL**



ANEXO I. INFORME DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía
Servizo de Convocatorias e Recursos Humanos de I+D
Edificio CACTUS – Campus Vida
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 - Fax 981 547 077
Correo electrónico: ci@info@usc.es
<http://maisd.usc.es>

JOSÉ MANUEL CIFUENTES MARTÍNEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

INFORMA:

Que el proyecto de investigación: **“Consumo intensivo de alcohol: caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo”**, del que es Investigador principal el profesor D. **Fernando Cadaveira Mahía**, ha sido examinado por el Comité de Bioética de esta Universidad, cumpliendo su protocolo experimental los requisitos exigidos.

Este documento no exime de la obtención de permisos o autorizaciones y el cumplimiento de otras normativas de aplicación.

Lugo, 28 de julio de 2016.



ANEXO II. CUESTIONARIO DE AULA



Área de Medicina Preventiva
 Área de Metodoloxía das Cc. do Comportamento
 Área de Psicobioloxía
 Área de Psicoloxía Evolutiva e da Educación

Código: _____

CUESTIONARIO SOBRE PADRÓNS DE CONSUMO DE ALCOHOL

INSTRUCCIÓN: Este cuestionario é **anónimo e confidencial**, polo que che pedimos que respondas coa maior sinceridade; só desesa forma os resultados serán útiles. Tenta responder a todas as preguntas e le con calma as opcións de resposta, xa que non todas as cuestións se contestan do mesmo xeito. Nas preguntas xerais sobre os teus hábitos, toma como referencia temporal o **último ano**.

MOITAS GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Data de nacemento: ____ / ____ / ____

Muller ☐ Home ☐

| Marca cun X | Nunca | 1 vez ao mes ou menos | 2 ou 3 veces ao mes | 2 ou 3 veces por semana | 4 ou máis veces por semana |
|---|--------|----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| Con que frecuencia tomas algunha bebida alcohólica (cervexa, viño, licores, etc..)? | | | | | |
| | 1 ou 2 | 3 ou 4 | 5 ou 6 | De 7 a 9 | 10 ou máis |
| Cantas consumicións de bebidas alcohólicas adoitas tomar durante un día de consumo normal? | | | | | |
| | Nunca | Menos de 1 vez ao mes | 1 vez ao mes | 1 vez á semana | Diariamente ou case |
| Con que frecuencia tomas 6 ou máis bebidas alcohólicas nunha única ocasión? | | | | | |
| Con que frecuencia no último ano sentiches non ser quen de parar de beber unha vez que empezaches? | | | | | |
| non puidiches facer o que se esperaba de ti debido á bebida? | | | | | |
| necesitaches beber antes de almorzar para recuperar-te despois de beber moito o día anterior? | | | | | |
| tiveches remordementos ou sentimentos de culpa por ter bebido? | | | | | |
| non puidiches recordar o que sucedeu a noite anterior porque estiveras bebendo? | | | | | |
| | Non | Si, pero non no último ano | | Si, durante o último ano | |
| Ti ou algunha outra persoa resultastes feridos porque ti beberas? | | | | | |
| Algún familiar, amigo, médico ou profesional sanitario amosou preocupación polo teu consumo de bebidas alcohólicas ou suxeríuche que deixaras de beber? | | | | | |

Cando saes de marcha ou botellón e tomas bebidas alcohólicas, cantas adoitas beber nas 2 horas de máis consumo?
 (marca cun X) 0 1 2 3 4 5 6 > 6

A que idade empezaches a tomar bebidas alcohólicas? (beber unha completa, non sorbos) Aos.....anos

| Fumas? | <input type="checkbox"/> Non (<i>Pasa a [P1]</i>) | | <input type="checkbox"/> Si. Indica o nº de cigarros/día: | | |
|---|---|------------|---|-----------|------------------|
| | Non é certo | Algo certo | Moderadamente certo | Moi certo | Totalmente certo |
| Tendo a evitar os lugares onde non se permite fumar, aínda que me gusten | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Comparado con cando empecei a fumar, necesito fumar moito máis agora para conseguir o mesmo efecto | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Tras pasar un tempo sen fumar, necesito facelo para non sentirme mal | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Cando realmente necesito un cigarro, parece que estou baixo o control dalgunha forza descoñecida que non podo dominar | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Sempre que estou sen fumar durante algunhas horas, sinto unhas ganas moi fortes de facelo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Despois de estar un tempo sen fumar, necesito facelo para aliviar as sensacións de inquietude e irritabilidade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

P1 Fumas cannabis? ☐ Nunca ☐ 1 vez ao mes ou menos ☐ 2-4 veces ao mes ☐ 2-3 veces á semana ☐ 4 veces ou máis á semana

| Se fumaches cannabis nos últimos 12 meses indica se ... | Nunca | Raramente | Algunhas veces | Bastante a miúdo | Moi a miúdo |
|---|-------|-----------|----------------|------------------|-------------|
| Fumaches cannabis antes do mediodía? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Fumaches cannabis estando só ou soa? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tiveches problemas de memoria ao fumar cannabis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dixéronche os teus amigos ou a túa familia que trataras de reducir o consumo de cannabis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Intentaches reducir ou deixar o consumo de cannabis sen conseguilo? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tiveches problemas debido ao consumo de cannabis? (discusión, pelexa, accidente, malas notas) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Tomas outras drogas? ☐ Non ☐ Si. Indica a/s substancia/s e a frecuencia (*diaria, semanal, mensual, anual*)

| Sinala o teu grao de acordo cas seguintes afirmacións sobre os efectos do alcohol | Totalmente en desacordo | Algo en desacordo | Nin de acordo, nin desacordo | Algo de acordo | Totalmente de acordo |
|---|-------------------------|-------------------|------------------------------|----------------|----------------------|
| Normalmente o alcohol ten efectos moi positivos sobre as persoas (fai que nos sintamos ben ou felices; o futuro parece máis brillante) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol pode influir para ben ou para mal en cómo se leva unha persoa coas demais (fainos ter ganas de pasalo ben xuntos; fainos tratar mal aos demais) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol axuda a que as persoas pensen con máis claridade e mellora a coordinación (entendemos mellor as cousas; podemos facelas mellor) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol mellora as relacións sexuais (gozamos máis; as relacións son máis románticas ou sexuais; é máis fácil ter relacións) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol empeora o razoamento e a coordinación das persoas (tropezamos, actuamos de xeito estúpido, provoca resaca) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol fai que a xente se sinta máis forte e con mais poder (é máis fácil pelexar, falar diante dos demais, facerlles fronte a outros). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol axuda á xente a relaxarse, diminúe a tensión e pode apartar a mente dos problemas nos estudos ou no traballo. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

AS SEGUINTE CUESTIÓNS REFÍRENSE AOS TEUS HÁBITOS **CANDO VIVÍAS NA TÚA RESIDENCIA FAMILIAR**. PENSA NO TEU ÚLTIMO CURSO ACADÉMICO, ANTES DE CHEGAR Á UNIVERSIDADE.

Desprazábaste para ir de festa no inverno? ☐ Non ☐ Si. Indica os lugares (concellos, zonas) a onde ías:

Desprazábaste para ir de festa no verán? ☐ Non ☐ Si. Indica os lugares (concellos, zonas) a onde ías:

Se tomabas alcohol, en que lugares e con que frecuencia adoitabas facelo?

| | Indica o nome co que se coñece a zona ou lugar | Diariamente | Semanalmente | Mensualmente | Algunhas veces no ano |
|--|--|-------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Bares, pubs, discotecas | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Na rúas, prazas, parques | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Espazos exteriores "habilitados" para o consumo (botellódromo) | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Locais privados onde pagas por entrar e levas ti o alcohol | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Pisos particulares | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Concertos, festivais de música | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Verbenas, romarías, festas | | 4 | 3 | 2 | 1 |

Con relación aos teus hábitos de alimentación, indica se ...

| | SI | NON |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Tes a sensación de estar enfermo/a porque sentes o estómago tan cheo que che resulta incómodo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estás preocupado/a porque sentes que tes que controlar todo o que comes? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perdiches recentemente máis de 6 kg nun período de tres meses? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cres que estás gordo/a aínda que os demais che digan que estás demasiado/a delgado/a? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dirías que a comida domina a túa vida? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Canto pesas? _____ kg Canto mides? _____ cm

Durante os últimos 15 días, tomaches algún dos seguintes medicamentos? Indica se foi por prescrición médica (con receita)

| | CON RECEITA | SEN RECEITA |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Antibióticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Medicamentos para o catarro, gripe, gorraxa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Medicamentos para a dor e/ou a febre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Antidepressivos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laxantes, medicamentos para adelgazar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tranquilizantes, relaxantes, somníferos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vitaminas, minerais, tónicos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros (para alteracións dixestivas, alerxia, diabetes, hipertensión, etc) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nos últimos 30 días, de cantos euros dispuxeches á **SEMANA** para os teus gastos persoais ("cartos de peto")? €

Traballas? ☐ SI ☐ NON

Cal é o teu municipio de residencia familiar: Código Postal:

En que centro estudaches o Bacharelato ou a FP?

En que ano aprobaches a selectividade?

Cal foi a túa nota media? Bacharelato FP

Cal foi a túa nota de acceso á universidade?

De cantos créditos de 1º curso estás matriculado?

Estás cursando a titulación que elixiches en:

☐ Primeira opción

☐ Segunda opción

☐ Terceira ou superior

Onde vives durante o curso universitario?

☐ Na casa dos meus pais

☐ Na casa duns familiares

☐ Nunha residencia de estudantes

☐ Nun piso de estudantes

☐ Noutro lugar

Estado civil ☐ Solteiro/a ☐ Casado/a ☐ Parella de feito

| Sinala o nivel de estudos dos teus pais | Pai | Nai |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Primarios (escolaridade básica, EXB, ESO) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Medios (bacharelato, FP) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Superiores (FP superior, universitarios) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Sinala a actividade laboral dos teu pais | Pai | Nai |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Non traballa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Directivo/a de empresa grande ou funcionario/a A na administración, profesional liberal, técnico/a superior (titulacións superiores) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Directivo/a de empresa con menos de 10 asalariados. Profesións que requiren titulación de 1º ciclo universitario. Técnicos e profesionais de apoio. Artistas e deportistas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Persoal administrativo. Traballadores da seguridade. Traballadores por conta propia. Supervisores de traballadores manuais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador/a manual cualificado (electricista, perruqueiro, mecánico, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador/a manual semicualificado (mariñeiro, albanel, condutor de autobús, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador manual non cualificado (persoal de limpeza, peón, vendedor ambulante, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Como dirías que é o nivel socioeconómico da túa familia ☐ Alto ☐ Medio ☐ Baixo

O teu teléfono e e-mail permitirános continuar a investigación e así contribuír a un maior coñecemento sobre o consumo de alcohol e as súas consecuencias. Ademais, se resultas seleccionado para as seguintes fases poderás gañar ata 130€ pola túa colaboración!.

Teléfono de contacto: e-mail de contacto:

GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Se queres facer calquera consulta sobre o proxecto de investigación podes dirixirte a: fernando.cadaveira@usc.es

ANEXO III. DOCUMENTO DE CITA E INSTRUCCIONES PARA LA EVALUACIÓN PSICOFISIOLÓGICA

Anexo II. Documentos do/a participante

Documento 1. Ficha de cita e instrucións



Grupo de Investigación GI-1806
Facultade de Psicoloxía

Código: _____

FICHA DE CITA E INSTRUCCIÓN

Proxecto de investigación: "Consumo intensivo de alcohol..." (PND, 2015, BOE 28/12/2015; PSI2015-70525-P)

O día de ás debes acudir á Facultade de Psicoloxía para a realización da avaliación psicofisiolóxica.

Agardámoste en

Se algún imprevisto te impedise acudir a algunha das citas, por favor, avísanos en canto te sexa posible ao teléfono 647.344.226

Para estas citas, debes atender ás seguintes instrucións:

- Non acudir co estómago valeiro: almorzar ou comer entre 1 e 3 horas antes da cita.
- Non beber alcohol desde polo menos 24 horas antes.
- Non consumir outras drogas ou fármacos nos 3 días previos. En caso de estar a tomar algún medicamento por prescrición facultativa, infómanos con anterioridade, para verificar a súa compatibilidade.
- Acudir descansado/a, tendo durmido a noite anterior polo menos 7 horas.
- Non estar enfermo (gripe, migraña...). Se o estás, chama para cambiar a cita.

O día de la avaliación psicofisiolóxica debes, ademáis:

- Non poñer fixador, colonia nin outros aditivos no pelo; se tes o pelo longo, trae unha goma para recollelo.
- Non utilizar maquillaxe.
- En caso de ter algún problema cutáneo (alerxia, hipersensibilidade), comunicalo con antelación.
- No caso de usar gafas ou lentes de contacto, levar as gafas (non as lentes de contacto).



ANEXO IV. CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ESTADO DEL PARTICIPANTE (EVALUACIÓN PSICOFISIOLÓGICA)

Anexo II. Documentos do/a participante

Documento 3. Ficha de control de estado



Grupo de Investigación GI-1806
Facultade de Psicoloxía

Código: _____

INFORMACIÓN DE ESTADO NO MOMENTO DA AVALIACIÓN

Data: _____

1. Cantas horas durmiches esta noite?
2. Cantas horas hai que comiches algo?
3. Tomaches algún medicamento na última semana? ☐ Non ☐ Si
(se a resposta é Si, indicar cal e canto tempo hai que tomou a última dose)
.....
.....
4. Tiveches algunha enfermidade ou malestar físico importante na última semana? ☐ Non ☐ Si
(se a resposta é Si, indicar cal e canto tempo hai que se sentiu mal)
.....
.....
5. Se bebes alcohol: Canto tempo hai que bebiches por última vez?
Que e canto bebiches?
- 5.bis: Control de alcohol en aire espirado:.....
6. Se fumas: Canto tempo hai que fumaches o último cigarrillo?
7. Se consumes algunha outra droga: Canto tempo hai que consumiches por última vez?
Que e canto consumiches?
8. [Se é muller]: Canto tempo hai que che baixou a última regra (días)

NOTA: Esta información recóllese para verificar se está en condicións de realizar a avaliación. No caso de que estea sen comer desde hai moitas horas, que vaia comer algo antes de empezar. No caso de estar sen durmir, enfermo, tomando algunha medicación psicoactiva ou calquera outra circunstancia que poida afectar ao rendemento nas probas, cambiar a cita.



ANEXO V. DOCUMENTO INFORMATIVO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo II. Documentos do/a participante



Grupo de Investigación GI-1806
Facultade de Psicoloxía

Código: _____

DOCUMENTO INFORMATIVO

Proxecto de investigación: "Consecuencias neurocognitivas do consumo intensivo de alcohol"

Refs. de financiamento actual: PND, 2015, BOE 28/12/2015; PSI2015-70525-P. IP: Dr. Fernando Cadaveira Mahía, Universidade de Santiago de Compostela

AVALIACIÓN NEUROCOGNITIVA MEDIANTE EEG

O proxecto de investigación ten como obxecto determinar as consecuencias neurocognitivas do padrón de consumo intensivo de alcohol en poboación universitaria. Para lograr este obxectivo, realízase unha avaliación neurocognitiva dunha mostra desta poboación con diversos tipos de probas.

A avaliación mediante EEG (avaliación psicofisiolóxica) consiste na realización dun rexistro electroencefalográfico (EEG) durante a execución dunha serie de tarefas cognitivas (atención, memoria, control executivo...). Ese rexistro da actividade cerebral realízase mediante a colocación dun gorro de eléctrodos sobre a superficie da cabeza, utilizando un xel para mellorar o contacto entre os eléctrodos e a pel.

Non é dorosa nin produce ningún tipo de efecto secundario. As únicas molestias derivan da lixeira incomodidade que pode supor estar un tempo cos eléctrodos colocados e con certa restrición de movementos, así como do feito de que poden quedar restos de xel que fan necesario lavar a cabeza despois da sesión. Esta parte da avaliación dura entre dúas horas e media e tres horas, incluíndo a preparación e os descansos intermedios.

De acordo coa Lei de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de decembro), toda a información de carácter persoal recabada no curso do estudo é confidencial e non será revelada a ningunha persoa allea á investigación. Almacenarase en bases de datos cun código que non permite a identificación do/a participante. Os investigadores/as que en razón da súa participación no estudo teñan acceso á información están suxeitos a segredo profesional.

A investigación conta con aprobación do Comité de Bioética da Universidade de Santiago de Compostela.

Requírese que o/a participante colabore positivamente no estudo, realizando as probas coa mellor disposición. Se algunha parte da avaliación lle resultase excesivamente fatigosa, molesta ou estresante, pode solicitar a súa suspensión ou demora.

Queda explícito que o/a participante pode decidir, en calquera momento, interromper a súa participación no estudo sen que esta decisión conleve ningunha consecuencia. Asimismo, o equipo investigador pode tomar a decisión de excluílo.

A colaboración nesta parte da investigación será gratificada con 10,00 €.



**CONSENTIMENTO INFORMADO
de participantes**

Proxecto de investigación: "Consecuencias neurocognitivas do consumo intensivo de alcohol"

Refs. de financiamento actual: PND, 2015, BOE 28/12/2015; PSI2015-70525-P. IP: Dr. Fernando Cadaveira Mahía, Universidade de Santiago de Compostela

AVALIACIÓN NEUROCOGNITIVA MEDIANTE EEG

EXEMPLAR PARA O/A PARTICIPANTE

- ☐ 1) Confirmando que lín e enténdin o documento de información para participantes no estudo arriba indicado, que figura no anverso deste formulario, e que tiveron a oportunidade de formular todas as preguntas e dúbidas relativas ao mesmo.
- ☐ 2) Confirmando que recibín respostas e aclaracións satisfactorias ás miñas preguntas.
- ☐ 3) Entendo que son libre de abandonar o estudo:
 - en calquera momento
 - sen necesidade de explicar as razóns do meu abandono
 - e sen ningún tipo de consecuencias para min
- ☐ 4) Entendo que os datos de identificación persoal que constan neste formulario se manterán nun arquivo separado dos datos obxecto de análise recollidos durante esta investigación, e que as persoas con acceso aos mesmos comprométese a respectar a súa confidencialidade.
- ☐ 5) Dou o meu permiso para que os datos recollidos sexan almacenados e/ou exportados a bases de datos externas para a súa análise no marco desta liña investigación, entendendo que en ningún caso incluírán información sobre a miña identidade.
- ☐ 6) Entendo que este estudo non ten finalidade diagnóstica, polo que non recibirei un informe individualizado dos meus resultados nas probas.
- ☐ 7) Consinto en participar no estudo arriba indicado.
- ☐ 8) Recibo unha copia deste documento

Nome do/a participante: _____

Data: _____ Sinatura: _____

Nome do/a investigador/a que recaba o consentimento: _____

Data: _____ Sinatura: _____

ANEXO VI. CREACIÓN DEL SET DE IMÁGENES DE BEBIDAS ADAPTADO A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

a. Selección de estímulos y contextos







Tal y como refleja la Tabla 11, se seleccionaron 77 estímulos, de los cuales 44 fueron de la categoría alcohólica y 33 de la categoría no-alcohólica. Se clasificaron en base 7 categorías de 11 estímulos cada una, tratando de recoger las de consumo más habitual en España.

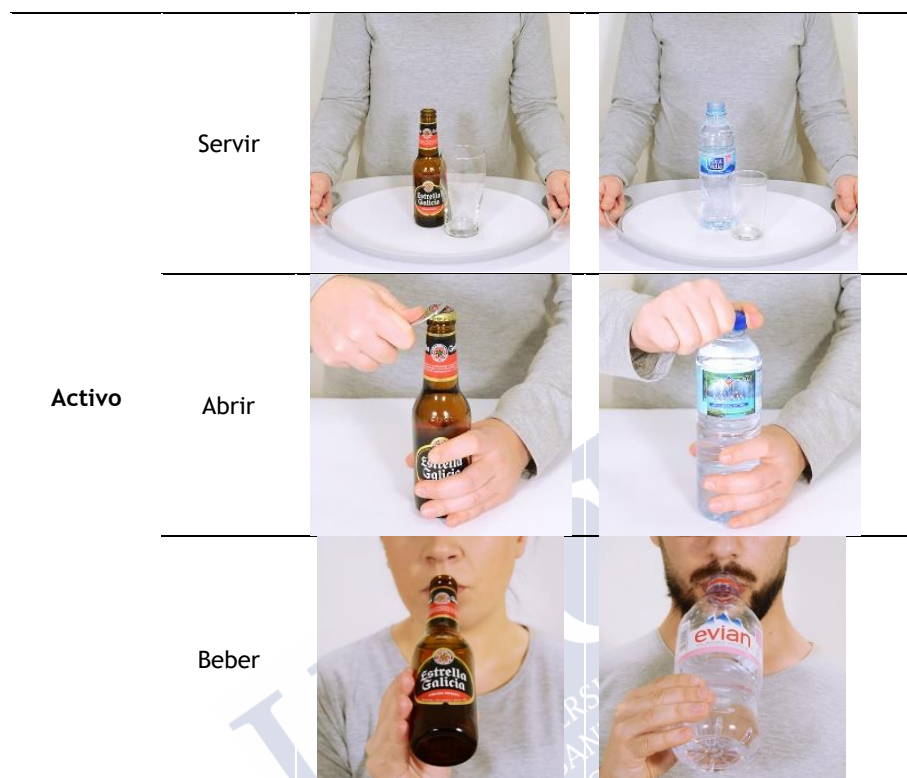
Tabla 11. Selección de bebidas adaptadas a la población española

| BEBIDAS NO-ALCOHÓLICAS | | | BEBIDAS ALCOHÓLICAS | | | |
|------------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Agua | Refresco | Miscelánea | Cerveza | Vino / Cava | Licor | Combinado |
| Aquabona | Nordic Mist | Café | Coronita | Ramón Bilbao | Crema de orujo | Parrot Bay Piña Colada |
| Aquarel | Swcheppes | Zumo piña Don Simón | Carlsberg | Viña Costeira | Bacardi Limón | Piña Colada 1010 |
| Aquafina | Trina Limón | Zumo Júver Naranja | San Miguel | Marqués de Cáceres | Martini Rosso | Don Daiquiri Mango |
| Mondariz | Aquarius Limón | Té | Amstel | Abadía da Cova | Crema Carolains | Don Caipirinha |
| Sousas | Nestea | Zumo Melocotón | Heineken | El Coto | Ron Havana Club | Cuba Libre Bacardi |
| Lanjarón | Pepsi | CacaoLat | Guinness | Protos | Ron Cacique | Smirnoff Ice |
| Fuente Liviana | Sprite | Zumosol Naranja- Zanahoria | Cruzcampo | Calem | Brandy Carlos III | Parrot Bay Berry Daiquiri |
| Aquafina | 7up | Leche Pascual | Estrella Galicia | Colleita Propia | Whiskey JB | Parrot Bay Margarita |
| Bezoya | Coca cola | Leche Feiraco | Estrella Damm | Marqués de Vizhoja | Vodka Absolut | Cacique Mojito |
| Evian | Kas Limón | Colacao | Voll-Damm | Milenium | Vodka Smirnoff | Bacardi Mojito |
| Solán de Cabras | Fanta Naranja | Menta Poleo | Mahou | Freixenet | Ginebra Larios | 1010 Mojito |

Todos los estímulos fueron fotografiados en las mismas situaciones y contextos, ejemplificados en la Tabla 12. Tal y como se observa en las mismas, las diferentes bebidas se presentaban en tres contextos activos (en los que la bebida es manipulada por un actor) y tres contextos pasivos (en los que la bebida se presenta sola).

Tabla 12. Ejemplos de los contextos en los que se fotografiaron las imágenes.

| CONTEXTO | | ALCOHOL | NO-ALCOHOL |
|----------|----------------------|---|---|
| Pasivo | Botella sola |  |  |
| | Botella + vaso vacío |  |  |
| | Botella + vaso lleno |  |  |



b. Aspectos técnicos de las fotografías

Características del estudio fotográfico

Para la elaboración de las imágenes se habilitó un estudio de fotografía en la Facultad de Ciencias Audiovisuales de la Universidad de Santiago de Compostela. Este se emplazaba en un cuarto interior cerrado (sin ventanas que permitieran la entrada de luz exterior). El material utilizado fue:

- Cámara Nikon D5100, con objetivo de 18-55 mm. Trípode con nivel.
- 3 focos de 500W cada uno.
- Fondo blanco de papel. Mesa blanca. Lámina de goma EVA blanca.
- Una bandeja y vasos acordes a cada tipo de bebida: Copa de vino blanco, copa de vino tinto, copa de ginebra, copa de coñac, vaso de whiskey, vaso de cerveza, vaso de chupito, vaso de agua.

Iluminación

Para obtener imágenes nítidas y libres, en la medida de lo posible, de sombras y reflejos se utilizaron tres puntos de luz, dos frontales-laterales y uno cenital. Tal y como se observa en la figura 17, la configuración de los mismos variaba ligeramente entre las fotografías activas y las pasivas.

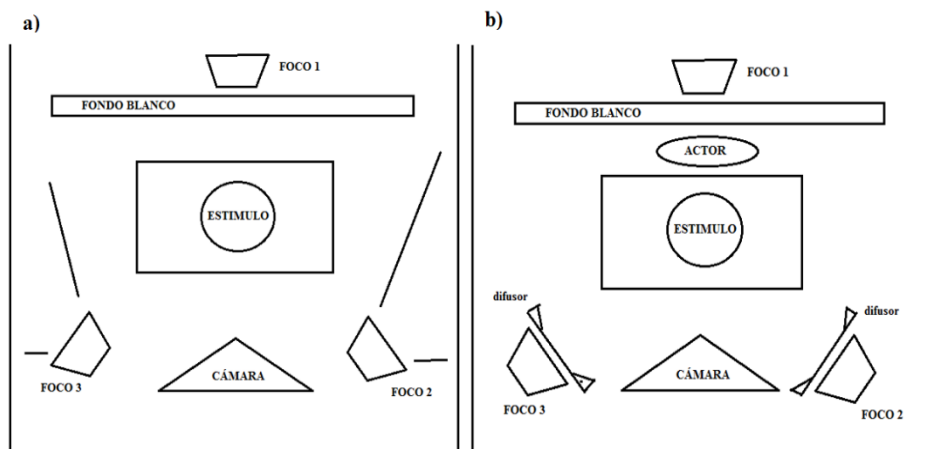


Figura 17. Configuración de las condiciones de iluminación para la toma de las fotografías. a) Imágenes pasivas: Luz de tipo indirecto (foco 1) y luz de tipo directo (focos 2 y 3) con uso de difusores para reducir la intensidad de las sombras y los reflejos. Imágenes activas: Luz de tipo indirecto (focos 1, 2 y 3) orientados hacia las paredes (blancas) para difuminar al máximo las sombras.

Ajustes de la cámara

Se seleccionaron los ajustes de la cámara (*Nikon D5100*) que favoreciesen una buena nitidez de las imágenes, resaltando los estímulos fotografiados respecto al fondo y manteniendo una alta estabilidad entre imágenes (que solo variase el estímulo fotografiado, pero no el encuadre, iluminación, contraste o el fondo). Para ello, se utilizó la configuración descrita en la Tabla 13.

Tabla 13. Configuración de la cámara

| Configuración | Valor seleccionado | Descripción |
|--------------------|--------------------------------|--|
| ISO | Bajo (160) | Lograr la máxima calidad posible de imagen sin que esta pierda luminosidad. |
| Exposición | Ligera sobreexposición. | Destacar el objeto, lograr tonos blancos con el fondo y reducir las sombras. |
| Valor-F | Constante en 5,6 | De este modo se logra adaptar la iluminación manipulando sólo la exposición |
| Resolución | 4928x3264 | Resolución alta que garantice un buen postprocesado de las imágenes. |
| Flash | Apagado. | Evitar reflejos y sombras. |
| Balance de blancos | Interiores (luz incandescente) | Corregir la influencia de la iluminación sobre tonos blancos y neutros. |

Postprocesado de las imágenes

El postprocesado de las imágenes se realizó mediante el software *Photoshop* CS6. Dado que el objetivo era igualmente lograr resaltar los estímulos sobre el fondo manteniendo la estabilidad entre imágenes, se optó por un procesado por lote específico para las imágenes pasivas y otro para las imágenes activas. En líneas generales los pasos a seguir consistieron en:

- **Contraste**: Aumento moderado (40% imágenes pasivas, 20% imágenes pasivas)
- **Brillo**: Ligero aumento (5%).
- **Corrección selectiva**: Selección de los tonos blancos, corrección específica de los tonos amarillos (100%).
- **Recorte**: Marco de 500x500 píxeles, dimensiones estandarizadas para todas las imágenes pasivas y recorte manual adaptado a las proporciones de los estímulos en las imágenes activas.



ANEXO VII. ABREVIATURAS DE LAS REGIONES CORTICALES DEL AAL INCLUIDAS EN LOS ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL

Tabla 14. Abreviaturas del atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL)

| Hemisferio izquierdo (Izq.) | | Hemisferio derecho (Dcho.) | |
|-----------------------------|---|----------------------------|--|
| Abreviatura | Región Cerebral | Abreviatura | Región Cerebral |
| IPreCG | Giro Precentral Izq. | rPreCG | Giro Precentral Dcho. |
| ISFG | Giro Frontal Superior Izq. | rSFG | Giro Frontal Superior Dcho. |
| ISFo | Giro Frontal Superior, parte orbital, Izq. | rSFo | Giro Frontal Superior, parte orbital, dcho. |
| IMFG | Giro Frontal Medio Izq. | rMFG | Giro Frontal Medio Dcho. |
| IMFGo | Giro Frontal Medio, parte orbital, izq. | rMFGo | Giro Frontal Medio, parte orbital, dcho. |
| IIFGo | Giro Frontal Inferior, pars opercularis, izq. | rIFGo | Giro Frontal Inferior, pars opercularis, dcho. |
| IIFGt | Giro Frontal Inferior, pars triangularis, izq. | rIGFt | Giro Frontal Inferior, pars triangularis, dcho. |
| IIFGor | Giro Frontal Inferior, pars orbitalis, izq. | rIFGor | Giro Frontal Inferior, pars orbitalis, dcho. |
| IRO | Opérculo de Rolando Izq. | rRO | Opérculo de Rolando Dcho. |
| IMotor | Área Motora Suplementaria Izq. | rMotor | Área Motora Suplementaria Dcha. |
| ISFGm | Giro Frontal Superior, medial, izq. | rSFGm | Giro Frontal Superior, medial, dcho. |
| ISFGmo | Giro Frontal Superior, parte orbital medial, izq. | rSFGmo | Giro Frontal Superior, parte orbital medial, dcho. |
| IRectus | Giro Recto Izq. | rRectus | Giro Recto Dcho. |
| IACC | Córtex Cingulado Anterior Izq. | rACC | Córtex Cingulado Anterior Dcho. |
| IMCC | Córtex Cingulado Medio Izq. | rMCC | Córtex Cingulado Medio Dcho. |
| IPCC | Córtex Cingulado Posterior Izq. | rPCC | Córtex Cingulado Posterior Dcho. |
| IHIP | Hipocampo Izq. | rHip | Hipocampo Dcho. |
| IParahip | Giro parahipocampal Izq. | rParahip | Giro parahipocampal Dcho. |

| | | | |
|-----------------|---|-----------------|--|
| lCalc | Cisura Calcarina Izq. y corteza circundante | rCalc | Cisura Calcarina Dcha. y corteza circundante |
| lCu | Cúneo Izq. | rCu | Cúneo Dcho. |
| lLingual | Giro Lingual Izq. | rLingual | Giro Lingual Dcho. |
| lSOccL | Lóbulo Occipital Superior Izq. | rSOccL | Lóbulo Occipital Superior Dcho. |
| lMOccL | Lóbulo Occipital Medio Izq. | rMOccL | Lóbulo Occipital Medio Dcho. |
| lIOccL | Lóbulo Occipital Inferior Izq. | rIOccL | Lóbulo Occipital Inferior Dcho. |
| lFusiG | Giro Fusiforme Izq. | rFusiG | Giro Fusiforme Dcho. |
| lPreG | Giro Postcentral Izq. | rPreG | Giro Postcentral Dcho. |
| lSPG | Giro Parietal Superior Izq. | rSPG | Giro Parietal Superior Dcho. |
| lIPG | Giro Parietal Inferior Izq. | rIPG | Giro Parietal Inferior Dcho. |
| lSMG | Giro Supramarginal Izq. | rSMG | Giro Supramarginal Dcho. |
| lAng | Giro Angular Izq. | rAng | Giro Angular Dcho. |
| lPrecu | Precúneo Izq. | rPrecu | Precúneo Dcho. |
| lParaL | Lóbulo Paracentral Izq. | rParaL | Lóbulo Paracentral Dcho. |
| lHeschl | Giro de Heschl Izq. | rHeschl | Giro de Heschl Dcho. |
| lSTG | Giro Temporal Superior Izq. | rSTG | Giro Temporal Superior Dcho. |
| lTPSup | Polo Temporal Superior Izq. | rTPsup | Polo Temporal Superior Dcho. |
| lMTG | Giro Temporal Medio Izq. | rMTG | Giro Temporal Medio Dcho. |
| lTPmid | Polo Temporal Izq. del Giro Temporal Medio | rTPmid | Polo Temporal Dcho. del Giro Temporal Medio |
| lITG | Giro Temporal Inferior Izq. | rITG | Giro Temporal Inferior Dcho. |